

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-080135

(43)Date of publication of application : 26.03.1999

(51)Int.Cl.

C07D249/08
A61K 31/41
C07D405/06
C07D409/06
C07D411/06

(21)Application number : 10-192231

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

(22)Date of filing : 08.07.1998

(72)Inventor : KONOSU TOSHIYUKI
UCHIDA TAKUYA
OIDA SADA O
YASUDA HIROSHI

(30)Priority

Priority number : 09182728

Priority date : 08.07.1997

Priority country : JP

(54) ANTIFUNGAL TRIAZOL COMPOUND

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new triazol compound or a pharmacologically acceptable salt thereof, showing an excellent antifungal activities against various fungi, and useful as a medicine, especially an active ingredient for an antifungal agent because of small toxicity.

SOLUTION: This triazol compound is a compound of formula I [Ar1 is phenyl; Ar2 is phenyl, naphthyl, a 5- or 6-membered aromatic heterocycle, a condensed bicyclic aromatic heterocycle or the like; R1 and R2 are each H or an alkyl; (p) is 0-3; (q) and (r) are each 0-2; A is formula II, formula III or the like] or a pharmacologically acceptable salt thereof, e.g. 2-(2,4- difluorophenyl)-3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-4-[2-[4 [trifluoromethyl]phenyl]-1,3- dioxan-5-yl]-2-butanol. The compound of formula I is obtained by reacting an alcohol and/or a thiol compound of formula IV with an aldehyde compound of formula V.



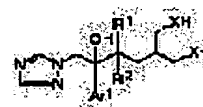
I



II



III



IV



V

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or

application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-80135

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月26日

(51) Int.Cl.⁸
 C 0 7 D 249/08
 A 6 1 K 31/41
 C 0 7 D 405/06
 409/06
 411/06

識別記号
 5 1 9
 A D Z
 2 4 9
 2 4 9

F I
 C 0 7 D 249/08
 A 6 1 K 31/41
 C 0 7 D 405/06
 409/06
 411/06

審査請求 未請求 請求項の数16 O L (全 52 頁)

(21) 出願番号 特願平10-192231

(22) 出願日 平成10年(1998) 7月8日

(31) 優先権主張番号 特願平9-182728

(32) 優先日 平9(1997) 7月8日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 鴻巣 俊之

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株
式会社内

(72) 発明者 内田 琢也

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株
式会社内

(72) 発明者 老田 貞夫

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株
式会社内

(74) 代理人 弁理士 大野 彰夫 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗真菌トリアゾール化合物

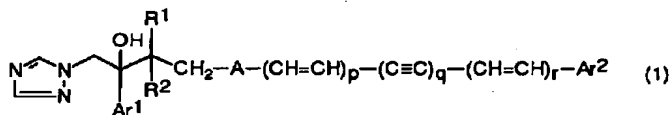
(57) 【要約】

【課題】本発明は、優れた抗真菌活性を有するトリアゾール化合物、その薬理上許容される塩又はそれらを有効

成分として含有する医薬を提供する。

【解決手段】一般式

【化1】

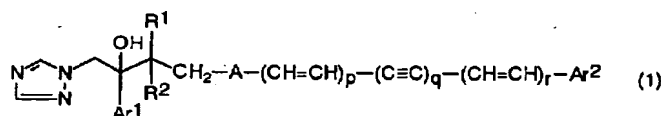


[式中、Ar¹はハロゲンで置換されたフェニル基等；
 Ar²は置換基を有してもよいフェニル基、ナフチル
 基、5乃至6員芳香族複素環基等；R¹及びR²は水素原
 子または低級アルキル基；pは0、1、2または3；q

は0、1または2；rは0、1または2；Aはジオキサ
 ン環基等を示す。]を有するトリアゾール化合物、その
 薬理上許容される塩又はそれらを有効成分として含有す
 る医薬。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式



〔式中、 Ar^1 はフェニル基又は1乃至3個の置換基を有するフェニル基（該置換基はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を示す）を示し、

Ar^2 はフェニル基、ナフチル基、5又は6員芳香族複素環基（該複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を1乃至4個有する）、縮合二環性芳香族複素環基（該複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を1乃至4個有する）、下記置換基群Bより選択される1乃至3個の置換基を有するフェニル基、置換基群Bより選択される1乃至3個の置換基を有するナフチル基、置換基群Bより選択される1乃至3個の置換基を有する5又は6員芳香族複素環基（該複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を1乃至4個有する）又は置換基群Bより選択される1乃至3個の置換基を有する縮合二環性芳香族複素環基（該複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を1乃至4個有する）を示し、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示し、

p は0、1、2又は3を示し、

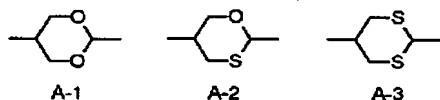
q は0、1又は2を示し、

r は0、1又は2を示し（但し、 p 、 q 及び r の和は3以下である。）、

Aは、置換基群Aから選択される基を示し、

上記において、置換基群Aは、

【化2】



からなる置換基群を示し、

置換基群Bは、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲンで置換された低級アルキル基、水酸基で置換された低級アルキル基、ハロゲン及び水酸基で置換された低級アルキル基、ハロゲンで置換された低級アルコキシ基、水酸基で置換された低級アルコキシ基、ハロゲン及び水酸基で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$ 基（ R^3 は低級アルキル基又はハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示し、 m は0、1又は2を示す。）、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^3$ 基（ R^3 は前記と同意義である。）、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 基（ R^3 は前記と同意義である。）、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基（該イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基は、1又は2個の低級アルキル基、ハロゲン原子又はハロゲンで置換された低級アルキル基を有してもよい）からなる

【化1】

置換基群を示す。〕を有する化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項2】 請求項1に記載された化合物において、 Ar^1 が、1又は2個の置換基を有するフェニル基（該置換基はフッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基である。）である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項3】 請求項1に記載された化合物において、 Ar^1 が、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル又は2,4-ジフルオロフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項4】 請求項1に記載された化合物において、 Ar^1 が、2,4-ジフルオロフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項5】 請求項1乃至4のいずれか1項に記載された化合物において、 Ar^2 が、フェニル基、ナフチル基、5又は6員芳香族複素環基（該複素環基は1又は2個の窒素、酸素又は硫黄原子を有する）、下記置換基群B1より選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基、置換基群B1より選択される1又は2個の置換基を有するナフチル基又は置換基群B1より選択される1又は2個の置換基を有する5又は6員芳香族複素環基（該複素環基は1又は2個の窒素、酸素又は硫黄原子を有する）であり、上記において、置換基群B1は、炭素数1乃至3個のアルキル基、炭素数1乃至3個のアルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 基（ R^3 は炭素数1乃至3個のアルキル基又はフッ素原子若しくは塩素原子で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基である。）、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^3$ 基（ R^3 は前記と同意義である。）、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 基（ R^3 は前記と同意義である。）、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基（該イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基は、炭素数1乃至3個のアルキル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又は、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基で1又は2個置換されていてもよい。）からなる置換基群である、化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項6】 請求項1乃至4のいずれか1項に記載された化合物において、 Ar^2 が、フェニル基、ナフチル基、下記置換基群B1より選択される1又は2個の置換

基を有するフェニル基又は置換基群B 1より選択される1又は2個の置換基を有するナフチル基であり、上記において、置換基群B 1は、炭素数1乃至3個のアルキル基、炭素数1乃至3個のアルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、 $-S(O)_2R^3$ 基(R^3 は炭素数1乃至3個のアルキル基又はフッ素原子若しくは塩素原子で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基である。)、 $-S(O)_2OR^3$ 基(R^3 は前記と同意義である。)、 $-OS(O)_2R^3$ 基(R^3 は前記と同意義である。)、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基(該イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基は、炭素数1乃至3個のアルキル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又は、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基で1又は2個置換されていてもよい。)からなる置換基群である、化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項7】 請求項1乃至4のいずれか1項に記載された化合物において、 Ar^2 が、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル、4-ニトロフェニル、4-シアノフェニル、4-シアノ-2-フルオロフェニル、4-シアノ-3-フルオロフェニル、4-(トリフルオロメチルチオ)フェニル、4-(トリフルオロメタンスルホニル)フェニル、4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)フェニル、4-[(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)スルホニル]フェニル、4-(1-イミダゾリル)フェニル、4-(1-ピラゾリル)フェニル、4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル、6-メトキシ-2-ナフチル、6-(トリフルオロメチル)-2-ナフチル、6-シアノ-2-ナフチル、6-(トリフルオロメタンスルホニル)-2-ナフチル又は6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項8】 請求項1乃至7のいずれか1項に記載された化合物において、 R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子又は炭素数1乃至3個のアルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

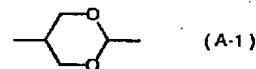
【請求項9】 請求項1乃至7のいずれか1項に記載された化合物において、 R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子、メチル又はエチル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項10】 請求項1乃至9のいずれか1項に記載された化合物において、 p が1、2又は3であり、 q 及

び r が0である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項11】 請求項1乃至10のいずれか1項に記載された化合物において、 A が式(A-1)

【化3】



で示される基である化合物又はその薬理上許容される塩。

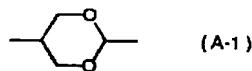
【請求項12】 請求項1に記載された化合物において、 Ar^1 が、1又は2個の置換基を有するフェニル基(該置換基はフッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基である。)であり、 Ar^2 が、フェニル基、ナフチル基、5又は6員芳香族複素環基(該複素環基は1又は2個の窒素、酸素又は硫黄原子を有する)、下記置換基群B 1より選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基、置換基群B 1より選択される1又は2個の置換基を有するナフチル基又は置換基群B 1より選択される1又は2個の置換基を有する5又は6員芳香族複素環基(該複素環基は1又は2個の窒素、酸素又は硫黄原子を有する)であり、 R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子又は炭素数1乃至3個のアルキル基であり、 p が1、2又は3であり、 q 及び r が0であり、上記において、置換基群B 1は、炭素数1乃至3個のアルキル基、炭素数1乃至3個のアルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、 $-S(O)_2R^3$ 基(R^3 は炭素数1乃至3個のアルキル基又はフッ素原子若しくは塩素原子で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基である。)、 $-S(O)_2OR^3$ 基(R^3 は前記と同意義である。)、 $-OS(O)_2R^3$ 基(R^3 は前記と同意義である。)、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基(該イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基は、炭素数1乃至3個のアルキル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又は、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基で1又は2個置換されていてもよい。)からなる置換基群である、化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項13】 請求項1に記載された化合物において、 Ar^1 が、1又は2個の置換基を有するフェニル基(該置換基はフッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基である。)であり、 Ar^2 が、フェニル基、ナフチル基、下記置換基群B 1より選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基又は置換基群B 1より選択される1又は2個の置換基を有するナフチル基であり、 R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子又は炭素数1乃至3個のアルキル基であり、 p が1、2又は3であり、 q 及び r が0であり、上記において、置換基群B 1

は、炭素数1乃至3個のアルキル基、炭素数1乃至3個のアルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、 $-S(O)_2R^3$ 基(R^3 は炭素数1乃至3個のアルキル基又はフッ素原子若しくは塩素原子で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基である。)、 $-S(O)_2OR^3$ 基(R^3 は前記と同意義である。)、 $-OS(O)_2R^3$ 基(R^3 は前記と同意義である。)、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基(該イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基は、炭素数1乃至3個のアルキル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又は、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基で1又は2個置換されていてよい。)からなる置換基群である、化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項14】 請求項1に記載された化合物において、 Ar^1 が、2,4-ジフルオロフェニル基であり、 Ar^2 が、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル、4-ニトロフェニル、4-シアノフェニル、4-シアノ-2-フルオロフェニル、4-シアノ-3-フルオロフェニル、4-(トリフルオロメチルチオ)フェニル、4-(トリフルオロメタンスルホニル)フェニル、4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)フェニル、4-[(2,2,2-トリフルオロエトキシ)スルホニル]フェニル、4-(1-イミダゾリル)フェニル、4-(1-ピラゾリル)フェニル、4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル、6-メトキシ-2-ナフチル、6-(トリフルオロメチル)-2-ナフチル、6-シアノ-2-ナフチル、6-(トリフルオロメタンスルホニル)-2-ナフチル又は6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル基であり、 R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子、メチル又はエチル基であり、pが1、2又は3であり、q及びrが0であり、Aが式(A-1)

【化4】



で示される基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項15】 請求項1において、下記の化合物群から選択される化合物又はその薬理上許容される塩。

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4

-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-2-ブタノール、
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-[2-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-2-ブタノール、
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-[2-[4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-2-ブタノール、
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-[2-[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,5-ヘキサトリエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-2-ブタノール、
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-[4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール、
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-[2-(2-ナフチル)ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール、
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール、
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-[2-[6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル]ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール、
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-[2-[2-[4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)フェニル]ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-2-ブタノール、
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-[4-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシスルホニル)フェニル]-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール、
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリア

ザール-1-イル)-2-ブタノール、
 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[4-
 -[4-(1-イミダゾリル)フェニル]-1,3-ブ
 タジエニル]-1,3-ジオキサソ-5-イル]-3-
 メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-
 イル)-2-ブタノール、
 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-
 -[2-[4-[4-(1-ピラゾリル)フェニル]-
 1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサソ-5-
 イル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-
 イル)-2-ブタノール、
 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-
 -[2-[2-(4-ニトロフェニル)ビニル]-1,3-
 ジオキサソ-5-イル]-1-(1H-1,2,4-
 トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール、
 4-[2-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニ
 ル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,
 2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-
 ジオキサソ-2-イル]ビニル]ベンゾニトリル、
 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-
 -(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-
 -[2-[2-[4-(トリフルオロメチルスルホニ
 ル)フェニル]ビニル]-1,3-ジオキサソ-5-
 イル]-2-ブタノール、
 6-[2-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニ
 ル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,
 2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-
 ジオキサソ-2-イル]ビニル]-2-ナフトニトリ
 ル、
 4-[4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニ
 ル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,
 2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-
 ジオキサソ-2-イル]-1,3-ブタジエニル]ベン
 ザニトリル、
 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-
 -[2-[4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオ
 ロプロボキシ)フェニル]-1,3-ブタジエニル]-
 1,3-ジチアン-5-イル]-1-(1H-1,2,
 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール、
 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-
 -[2-[4-[4-(1H-1,2,4-トリアゾー
 ル-1-イル)フェニル]-1,3-ブタジエニル]-
 1,3-ジオキサソ-5-イル]-1-(1H-1,
 2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール、
 6-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-
 ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-
 トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサ
 ソ-2-イル]-2-ナフトニトリル、
 4-[2-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニ
 ル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,

2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-
 ジオキサソ-2-イル]ビニル]-3-フルオロベンゾ
 ニトリル、

4-[2-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニ
 ル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,
 2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-
 ジオキサソ-2-イル]ビニル]-2-フルオロベンゾ
 ニトリル、

4-[4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニ
 ル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,
 2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-
 ジオキサソ-2-イル]-1,3-ブタジエニル]-3-
 フルオロベンゾニトリル、及び、

4-[4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニ
 ル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,
 2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-
 ジオキサソ-2-イル]-1,3-ブタジエニル]-2-
 フルオロベンゾニトリル。

【請求項16】 請求項1乃至15に記載されたトリア
 ザール化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分
 として含有する医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた抗真菌活性
 を有する1,2,4-トリアゾール化合物若しくはその
 薬理上許容される塩又はそれらを有効成分として含有す
 る医薬に関する。

【0002】

【従来技術】人又は動物の真菌感染症を治療する薬物と
 して種々のトリアゾール系化合物が知られているが、現
 在最も多く使用されている化合物のひとつとしてフルコ
 ナゾールを挙げることができる。しかし、臨床の場では
 フルコナゾールの活性が及ばない真菌による感染症も問
 題とされており、さらに優れた抗真菌活性を有する化合
 物が求められている。

【0003】特開平8-333350号公報には、本発
 明の一般式(1)で表わされる化合物において、4位の
 $-CH_2-$ 基に相当する部分が、 $-S(O)_n-$ 基($n=$
 $0, 1$ 又は 2)である化合物が抗真菌活性を有すること
 が記載されている。

【0004】

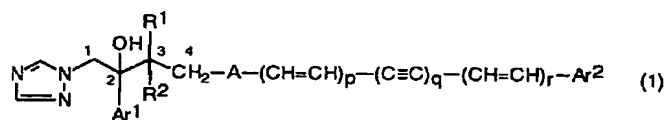
【発明が解決しようとする課題】本発明者等はフルコナ
 ザールに比べて優れた抗真菌活性を有する化合物を見い
 出すべく鋭意検討し、本発明の式(1)を有する化合物
 及びその薬理上許容される塩が優れた抗真菌活性を有す
 ることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明の化合物は、一般
 式

【0006】

【化5】



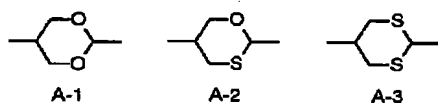
【0007】で表わされる。

【0008】式中、 Ar^1 はフェニル基又は1乃至3個の置換基を有するフェニル基（該置換基はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を示す）を示し、 Ar^2 はフェニル基、ナフチル基、5又は6員芳香族複素環基（該複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を1乃至4個有する）、縮合二環性芳香族複素環基（該複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を1乃至4個有する）、置換基群Bより選択される1乃至3個の置換基を有するフェニル基、置換基群Bより選択される1乃至3個の置換基を有するナフチル基、置換基群Bより選択される1乃至3個の置換基を有する5又は6員芳香族複素環基（該複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を1乃至4個有する）又は置換基群Bより選択される1乃至3個の置換基を有する縮合二環性芳香族複素環基（該複素環基は窒素、酸素又は硫黄原子を1乃至4個有する）を示し、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示し、 p は0、1、2又は3を示し、 q は0、1又は2を示し、 r は0、1又は2を示し（但し、 p 、 q 及び r の和は3以下である。）、 A は、下記置換基群Aから選択される基を示す。

【0009】ここで、置換基群Aは、

【0010】

【化6】



【0011】からなる置換基群であり、置換基群Bは、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲンで置換された低級アルキル基、水酸基で置換された低級アルキル基、ハロゲン及び水酸基で置換された低級アルキル基、ハロゲンで置換された低級アルコキシ基、水酸基で置換された低級アルコキシ基、ハロゲン及び水酸基で置換された低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$ 基（ R^3 は低級アルキル基又はハロゲン原子で置換された低級アルキル基を示し、 m は0、1又は2を示す。）、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^3$ 基（ R^3 は前記と同意義である。）、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 基（ R^3 は前記と同意義である。）、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基（該イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基は、1又は2個の低級アルキル基、ハロゲン原子又はハロゲンで置換された低級アルキル基を有してもよい）からなる置換基群である。

【0012】上記において「ハロゲン」及び「ハロゲン原

子」は、例えばフッ素、塩素又は臭素原子を挙げることができ、好適にはフッ素又は塩素原子である。

【0013】 R^1 、 R^2 及び置換基群Bの「低級アルキル基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝状アルキル基を示し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル基を挙げることができ、これらのうち好適には炭素数1乃至3個のアルキル基であり、更に好適にはメチル又はエチル基である。

【0014】置換基群Bの「低級アルコキシ基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝状アルコキシ基を示し、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシ基を挙げることができ、これらのうち好適には炭素数1乃至3個のアルコキシ基であり、更に好適にはメトキシ又はエトキシ基である。

【0015】 Ar^2 の「5又は6員芳香族複素環基」は、窒素、酸素又は硫黄原子を1乃至4個有する5又は6員芳香族複素環基を示し、例えばフリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル又はピラジリル基を挙げることができ、これらのうち好適には窒素、酸素又は硫黄原子を1又は2個有する5又は6員芳香族複素環基であり、更に好適にはフリル、チエニル又はピリジリル基である。

【0016】 Ar^2 の「縮合二環性芳香族複素環基」は、窒素、酸素又は硫黄原子を1乃至4個有する縮合二環性芳香族複素環基を示し、例えばキノリル、イソキノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、テトラゾロピリジリル、プリニル、キノキサリニル、アテリジニル又はベンズチアゾリル基を挙げることができ、好適にはキノリル、ベンゾチオフェニル又はインドリル基である。

【0017】置換基群Bの「ハロゲンで置換された低級アルキル基」は、ハロゲン原子で置換された炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状アルキル基を示し、例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル、テトラクロロエチル、クロロプロピル、クロロブチル、クロロペンチル、クロロヘキシル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、テトラフルオロ

エチル、ペンタフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、テトラフルオロプロピル、ペルフルオロプロピル、ペルフルオロブチル、ペルフルオロペンチル、ペルフルオロヘキシル、ブロモメチル、ブロモエチル、ジブロモエチル、ブromoプロピル基等を挙げることができ、これらのうち好適にはフッ素原子又は塩素原子で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基であり、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、トリクロロメチル、2-クロロエチル、3-クロロプロピル基等を挙げることができ、更に好適にはトリクロロメチル又はトリフルオロメチル基である。

【0018】置換基群Bの「水酸基で置換された低級アルキル基」は、水酸基で置換された炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状アルキル基を示し、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ジヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ジヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル基等を挙げることができ、これらのうち好適には水酸基で置換された炭素数2乃至5個のアルキル基であり、例えば2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、1-エチル-3-ヒドロキシプロピル、1-エチル-2-ヒドロキシプロピル、1-エチル-1-ヒドロキシプロピル基等を挙げることができ、更に好適には、2-ヒドロキシエチル、1-エチル-3-ヒドロキシプロピル、1-エチル-2-ヒドロキシプロピル又は1-エチル-1-ヒドロキシプロピル基である。

【0019】置換基群Bの「ハロゲン及び水酸基で置換された低級アルキル基」は、ハロゲン原子及び水酸基で置換された炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状アルキル基を示し、例えば、ヒドロキシジフルオロメチル、ヒドロキシジフルオロエチル、ヒドロキシテトラフルオロプロピル、ヒドロキシテトラフルオロブチル、ヒドロキシテトラフルオロペンチル、ヒドロキシテトラフルオロヘキシル、ヒドロキシクロロエチル、ヒドロキシクロロプロピル基等を挙げることができ、これらのうち好適にはフッ素原子及び水酸基で置換された炭素数1乃至4個のアルキル基であり、例えばヒドロキシジフルオロメチル、2-ヒドロキシ-1, 1-ジフルオロエチル、3-ヒドロキシ-1, 1, 2, 2-テトラフルオロプロピル、4-ヒドロキシ-2, 2, 3, 3-テトラフルオロブチル基等を挙げることができ、更に好適には2-ヒドロキシ-1, 1-ジフルオロエチル又は4-ヒドロキシ-2, 2, 3, 3-テトラフルオロブチル基である。

【0020】置換基群Bの「ハロゲンで置換された低級

アルコキシ基」は、ハロゲン原子及び置換された炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状アルコキシ基を示し、例えば、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロエトキシ、ジクロロエトキシ、トリクロロエトキシ、クロロペンチルオキシ、クロロヘキシルオキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、フルオロプロボキシ、テトラフルオロプロボキシ、フルオロペンチルオキシ、フルオロヘキシルオキシ、トリフルオロプロボキシ、テトラフルオロプロボキシ、ブromoメトキシ、ブromoエトキシ、ブromoプロボキシ、ブromoブトキシ、ブromoペンチルオキシブromoヘキシルオキシ基等を挙げることができ、これらのうち好適にはフッ素原子又は塩素原子で置換された炭素数1乃至3個のアルコキシ基であり、例えばクロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、2-クロロエトキシ、2, 2-ジクロロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、3-クロロプロピルオキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、3-フルオロプロボキシ、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ基等を挙げることができ、更に好適にはジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ又は2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ基である。

【0021】置換基群Bの「水酸基で置換された低級アルコキシ基」は、水酸基で置換された炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状アルコキシ基を示し、例えば、ヒドロキシエチルオキシ、ヒドロキシプロピルオキシ、ジヒドロキシプロピルオキシ、ヒドロキシブチルオキシ、ヒドロキシペンチルオキシ、ヒドロキシヘキシルオキシ基等を挙げることができ、これらのうち好適には水酸基で置換された炭素数2乃至5個のアルコキシ基であり、例えば2-ヒドロキシエチルオキシ、3-ヒドロキシプロピルオキシ、4-ヒドロキシブチルオキシ、(1-エチル-3-ヒドロキシプロピル)オキシ、(1-エチル-2-ヒドロキシプロピル)オキシ基等を挙げることができ、更に好適には、2-ヒドロキシエチルオキシ、(1-エチル-3-ヒドロキシプロピル)オキシ、(1-エチル-2-ヒドロキシプロピル)オキシ基である。

【0022】置換基群Bの「ハロゲン及び水酸基で置換された低級アルコキシ基」は、ハロゲン原子及び水酸基で置換された炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状アルコキシ基を示し、例えば、ヒドロキシフルオロエトキシ、ヒドロキシジフルオロエトキシ、ヒドロキシフルオロプロボキシ、ヒドロキシテトラフルオロプロボキシ、

ヒドロキシテトラフルオロプロトキシ、ヒドロキシテトラフルオロベンチルオキシ、ヒドロキシクロロエトキシ、ヒドロキシジクロロエトキシ等を挙げることができ、これらのうち好適にはフッ素原子及び水酸基で置換された炭素数1乃至4個のアルコキシ基であり、例えば、2-ヒドロキシ-1, 1-ジフルオロエトキシ、3-ヒドロキシ-1, 1, 2, 2-テトラフルオロプロボキシ、4-ヒドロキシ-2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロトキシ等を挙げることができ、更に好適には2-ヒドロキシ-1, 1-ジフルオロエトキシ又は4-ヒドロキシ-2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロトキシ基である。

【0023】置換基群Bにおいて、「 $-S(O)_mR^3$ 基」、「 $-S(O)_2OR^3$ 基」及び「 $-OS(O)_2R^3$ 基」の R^3 は、好適には、炭素数1乃至3個のアルキル基又はフッ素原子で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基であり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、ペルフルオロプロピル等をあげることができ、更に好適にはメチル、トリフルオロメチル又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基である。置換基群Bにおいて、「 $S(O)_mR^3$ 基」の m は、好適には2である。

【0024】置換基群Bの「置換基を有してもよいイミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル及びテトラゾリル基」において、置換基の「低級アルキル」として好適なものはメチル基であり、置換基の「ハロゲン原子」として好適なものはフッ素又は塩素原子であり、置換基の「ハロゲンで置換された低級アルキル基」として好適なものはトリフルオロメチル基である。

【0025】「置換基を有してもよいイミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル及びテトラゾリル基」として好適なものは、1-イミダゾリル、4, 5-ジクロロイミダゾリル、1-ピラゾリル、3-(トリフルオロメチル)-1-ピラゾリル、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、2-テトラゾリル又は1-テトラゾリル基である。

【0026】 Ar^1 としては、例えばフェニル、ジクロロフェニル、ジフルオロフェニル、ジブromoフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、ブromoフェニル、トリフルオロフェニル、トリクロロフェニル、トリブromoフェニル、(トリフルオロメチル)フェニル、ビス(トリフルオロメチル)フェニル、トリス(トリフルオロメチル)フェニル、フルオロー(トリフルオロメチル)フェニル、クロロー(トリフルオロメチル)フェニル等を挙げることができ、これらのうち好適には1又は2個の置換基を有するフェニル基(該置換基はフッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基である。)であり、例えば2, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフ

ェニル、4-フルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル等を挙げることができ、更に好適には2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル又は2, 4-ジフルオロフェニル基であり、より更に好適には2, 4-ジクロロフェニル又は2, 4-ジフルオロフェニル基であり、最も好適には2, 4-ジフルオロフェニル基である。

【0027】 Ar^2 としては、例えばフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ジフルオロフェニル、ジクロロフェニル、(トリフルオロメチル)フェニル、(トリクロロメチル)フェニル、フルオロー(トリフルオロメチル)フェニル、(ジフルオロメトキシ)フェニル、(トリフルオロメトキシ)フェニル、(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル、(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル、(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル、フルオロー(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル、ニトロフェニル、フルオローニトロフェニル、シアノフェニル、シアノフルオロフェニル、クロロ-シアノフェニル、(メチルチオ)フェニル、(メチルスルフィニル)フェニル、(メチルスルホニル)フェニル、(トリフルオロメチルチオ)フェニル、(トリフルオロメチルスルフィニル)フェニル、(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル、(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)フェニル、[(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)スルホニル]フェニル、イミダゾリルフェニル、(ジクロロイミダゾリル)フェニル、ピラゾリルフェニル、(トリフルオロメチルピラゾリル)フェニル、トリアゾリルフェニル、テトラゾリルフェニル、ナフチル、メトキシナフチル、フルオロナフチル、クロロナフチル、ブromoナフチル、ジフルオロナフチル、ジクロロナフチル、ジブromoナフチル、(トリフルオロメチル)ナフチル、(トリクロロメチル)ナフチル、フルオロー(トリフルオロメチル)ナフチル、(ジフルオロメトキシ)ナフチル、(トリフルオロメトキシ)ナフチル、(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ナフチル、(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ナフチル、(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ)ナフチル、フルオロー(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ)ナフチル、ニトロナフチル、フルオローニトロナフチル、シアノナフチル、シアノフルオロナフチル、クロロ-シアノナフチル、(メチルチオ)ナフチル、(メチルスルフィニル)ナフチル、(メチルスルホニル)ナフチル、(トリフルオロメチルチオ)ナフチル、(トリフルオロメチルスルフィニル)ナフチル、(トリメチルスルホニル)ナフチル、(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)ナフチル、[(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)スルホニル]ナフチル、イミダゾリルナフチル、ピラゾリルナフチル、トリアゾリルナフ

チル、ピリジル、クロロピリジル、(トリフルオロメチル)ピリジル、(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)ピリジル、フリル、(トリフルオロメチル)フリル、チエニル、クロロチエニル、ブromoチエニル、キノリル、(トリフルオロメチル)チエニル、キノリル、クロロキノリル、ブromoキノリル、(トリフルオロメチル)キノリル、(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)キノリル、(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)キノリル、ベンゾフラニル、ブromoベンゾフラニル、(トリフルオロメチル)ベンゾフラニル、(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ブromoベンゾチオフェニル、(トリフルオロメチル)ベンゾチオフェニル基を挙げることができ、これらのうち好適にはフェニル基、ナフチル基、5又は6員芳香族複素環基(該複素環基は1又は2個の窒素、酸素又は硫黄原子を有する)、下記の置換基群B 1より選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基、置換基群B 1より選択される1又は2個の置換基を有するナフチル基又は置換基群B 1より選択される1又は2個の置換基を有する5又は6員芳香族複素環基(該複素環基は1又は2個の窒素、酸素又は硫黄原子を有する)であり、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリクロロメチル)フェニル、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)フェニル、3-(トリフルオロメトキシ)フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル、4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル、4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル、2-フルオロ-4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル、4-ニトロフェニル、2-フルオロ-4-ニトロフェニル、3-フルオロ-4-ニトロフェニル、4-シアノフェニル、4-シアノ-2-フルオロフェニル、4-シアノ-3-フルオロフェニル、2-クロロ-4-シアノフェニル、3-クロロ-4-シアノフェニル、4-(メチルチオ)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、4-(トリフルオロメチルチオ)フェニル、4-(トリフルオロメチルスルフィニル)フェニル、4-(トリフルオロメタンスルホニル)フェニル、4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)フェニル、4-[(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)スルホニル]フェニル、4-(1-イミダゾリル)フェニル、4-(4, 5-ジクロロ-1-イミダゾリル)フェニル、4-(1-ピラゾリル)フェニル、4-[3-(トリフルオロメチル)-1-ピラゾリル]フェニル、4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-

イル)フェニル、6-メトキシ-2-ナフチル、6-フルオロ-2-ナフチル、6, 8-ジフルオロ-2-ナフチル、6-(トリフルオロメチル)-2-ナフチル、6-(トリクロロメチル)-2-ナフチル、6-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル、6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル、6-ニトロ-2-ナフチル、8-フルオロ-6-ニトロ-2-ナフチル、6-シアノ-2-ナフチル、6-(トリフルオロメタンスルホニル)-2-ナフチル、6-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)-2-ナフチル、6-[(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)スルホニル]-2-ナフチル、6-(1-イミダゾリル)-2-ナフチル、6-(1-ピラゾリル)-2-ナフチル、6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ナフチル、5-ブromo-2-チエニル、6-クロロ-3-ピリジル、6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル、5-クロロ-2-ピリジル、6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-3-ピリジル、5-(トリフルオロメチル)-2-フリル、5-クロロ-2-チエニル、5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル基を挙げることができ、更に好適にはフェニル基、ナフチル基、置換基群B 1より選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基又は置換基群B 1より選択される1又は2個の置換基を有するナフチル基であり、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル、4-ニトロフェニル、4-シアノフェニル、4-シアノ-2-フルオロフェニル、4-シアノ-3-フルオロフェニル、4-(トリフルオロメチルチオ)フェニル、4-(トリフルオロメタンスルホニル)フェニル、4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)フェニル、4-[(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)スルホニル]フェニル、4-(1-イミダゾリル)フェニル、4-(1-ピラゾリル)フェニル、4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル、6-メトキシ-2-ナフチル、6-(トリフルオロメチル)-2-ナフチル、6-シアノ-2-ナフチル、6-(トリフルオロメタンスルホニル)-2-ナフチル又は6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル基を挙げることができる。

【0028】上記において、「置換基群B 1」は、炭素数1乃至3個のアルキル基、炭素数1乃至3個のアルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、 $-S(O)_2R^3$ 基(R^3 は炭素数1乃至3個のアルキル基又はフッ素原子

若しくは塩素原子で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基である。) 、 $-S(O)_2OR^3$ 基 (R^3 は上記と同意義である。) 、 $-OS(O)_2R^3$ 基 (R^3 は上記と同意義である。) 、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基(該イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基は、炭素数1乃至3個のアルキル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又は、フッ素若しくは塩素で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基で1又は2個置換されていてもよい。) からなる置換基群である。

【0029】上記「置換基群B1」は、好適には下記の「置換基群B2」である。

【0030】「置換基群B2」は、メチル基、メトキシ基、フッ素原子、塩素原子、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、クロロメチル基、トリクロロメチル基、2-クロロエチル基、2, 2-ジフルオロプロピル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ基、ニトロ基、シアノ基、メチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、メチルスルフィニル基、トリフルオロメチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)スルホニル基、1-イミダゾリル基、4, 5-ジクロロ-1-イミダゾリル基、1-ピラゾリル基、3-(トリフルオロメチル)-1-ピラゾリル基及び1-トリアゾリル基からなる置換基群である。

【0031】 R^1 及び R^2 は、好適には水素原子又は炭素数1乃至3個のアルキル基であり、更に好適には水素原子、メチル又はエチル基である。

【0032】 p は、好適には1、2又は3であり、更に好適には1又は2である。

【0033】 q は、好適には0である。

【0034】 r は、好適には0である。

【0035】 p 、 q 及び r の和は、好適には1又は2である。

【0036】 A は、好適には置換基群Aのうち式(A-1)又は(A-3)で表わされる基であり、最も好適には式(A-1)で表わされる基である。

【0037】化合物(1)の「薬理上許容される塩」は、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸などの無機酸の塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸などのカルボン酸の塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸などのスルホン酸の塩

又はグルタミン酸、アスパラギン酸などのアミノ酸の塩であり、好適には無機酸の塩(特に塩酸塩又は硝酸塩)又はカルボン酸の塩(特にフマル酸塩、マレイン酸塩又はシュウ酸塩)である。

【0038】なお化合物(1)の水和物及び化合物

(1)の塩の水和物も本発明の化合物に包含される。

【0039】本発明のトリアゾール化合物(1)は1乃至4個の不斉炭素有しており、光学異性体及びジアステレオマーが存在し、二重結合を有するものはE型又はZ型の幾何異性体が存在し、更にAの複素環基上の置換様式に基づくシス及びトランス異性体が存在する。本発明の化合物(1)はこれらの異性体の一つ又は混合物を包含する。

【0040】光学異性体は、一般的な光学分割の手法により分割でき、あるいは不斉合成の手法によって両対掌体を得ることができる。またジアステレオマー、幾何異性体並びにシス及びトランス異性体は、分別再結晶やクロマトグラフィーなどの通常の分離法を用いることによって分離することができる。

【0041】本発明の式(1)を有する化合物として好適な化合物は、以下の化合物である。

【0042】(1) Ar^1 が、1又は2個の置換基を有するフェニル基(該置換基はフッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基である。)である化合物。

【0043】(2) Ar^1 が、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル又は2, 4-ジフルオロフェニル基である化合物。

【0044】(3) Ar^1 が、2, 4-ジフルオロフェニル基である化合物。

【0045】(4) Ar^2 が、フェニル基、ナフチル基、5又は6員芳香族複素環基(該複素環基は1又は2個の窒素、酸素又は硫黄原子を有する)、前記置換基群B1より選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基、置換基群B1より選択される1又は2個の置換基を有するナフチル基又は置換基群B1より選択される1又は2個の置換基を有する5又は6員芳香族複素環基(該複素環基は1又は2個の窒素、酸素又は硫黄原子を有する)である化合物。

【0046】(5) Ar^2 が、フェニル基、ナフチル基、置換基群B1より選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基又は置換基群B1より選択される1又は2個の置換基を有するナフチル基である化合物。

【0047】(6) Ar^2 が、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル、4-ニトロフェニル、4-シアノフェニル、4-シアノ-2-フルオロフェニル、4-シアノ-3-フルオロフェニル、4-(トリフルオロメ

チルチオ)フェニル、4-(トリフルオロメタンスルホニル)フェニル、4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)フェニル、4-[(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)スルホニル]フェニル、4-(1-イミダゾリル)フェニル、4-(1-ピラゾリル)フェニル、4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル、6-メトキシ-2-ナフチル、6-(トリフルオロメチル)-2-ナフチル、6-シアノ-2-ナフチル、6-(トリフルオロメタンスルホニル)-2-ナフチル又は6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル基である化合物。

【0048】(7) R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子又は炭素数1乃至3個のアルキル基である化合物。

【0049】(8) R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子、メチル又はエチル基である化合物。

【0050】(9) p が1、2又は3であり、 q 及び r が0である化合物。

【0051】(10) A が、式(A-1)で示される基である化合物。

【0052】また、上記の(1)乃至(10)の化合物において選択された置換基を任意に組み合わせて得られる化合物も好適な化合物であり、例えば、以下の(11)乃至(13)の化合物を挙げることができる。

【0053】(11) Ar^1 が、1又は2個の置換基を有するフェニル基(該置換基はフッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基である。)であり、 Ar^2 が、フェニル基、ナフチル基、5又は6員芳香族複素環基(該複素環基は1又は2個の窒素、酸素又は硫黄原子を有する)、置換基群B1より選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基、置換基群B1より選択される1又は2個の置換基を有するナフチル基又は置換基群B1より選択される1又は2個の置換基を有する5又は6員芳香族複素環基(該複素環基は1又は2個の窒素、酸素又は硫黄原子を有する)であり、 R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子又は炭素数1乃至3個のアルキル基であり、 p が1、2又は3であり、 q 及び r が0である化合物。

(12) Ar^1 が、1又は2個の置換基を有するフェニ

ル基(該置換基はフッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基である。)であり、 Ar^2 が、フェニル基、ナフチル基、置換基群B1より選択される1又は2個の置換基を有するフェニル基又は置換基群B1より選択される1又は2個の置換基を有するナフチル基であり、 R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子又は炭素数1乃至3個のアルキル基であり、 p が1、2又は3であり、 q 及び r が0である化合物。

【0054】(13) Ar^1 が、2, 4-ジフルオロフェニル基であり、 Ar^2 が、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル、4-ニトロフェニル、4-シアノフェニル、4-シアノ-2-フルオロフェニル、4-シアノ-3-フルオロフェニル、4-(トリフルオロメチルチオ)フェニル、4-(トリフルオロメタンスルホニル)フェニル、4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)フェニル、4-[(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)スルホニル]フェニル、4-(1-イミダゾリル)フェニル、4-(1-ピラゾリル)フェニル、4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル、6-メトキシ-2-ナフチル、6-(トリフルオロメチル)-2-ナフチル、6-シアノ-2-ナフチル、6-(トリフルオロメタンスルホニル)-2-ナフチル又は6-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)-2-ナフチル基であり、 R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子、メチル又はエチル基であり、 p が1、2又は3であり、 q 及び r が0であり、 A が式(A-1)で示される基である化合物。

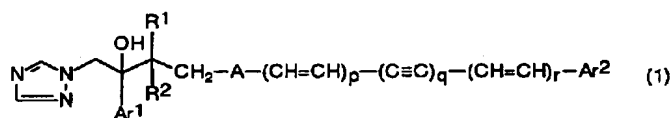
【0055】本発明の式(1)を有する化合物としては、例えば表1に例示する化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

【0056】

【表1】

【0057】

【化7】



【0058】

No.	Ar^1	R^1	R^2	A	p	q	r	Ar^2
1	2,4-diFPh	H	H	A1	0	0	0	4-FPh
2	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-FPh
3	2,4-diFPh	Me	Me	A1	0	0	0	4-FPh

4	2,4-diFPh	Et	H	A1	0	0	0	4-FPh
5	2,4-diFPh	Pr	H	A1	0	0	0	4-FPh
6	2,4-diFPh	iPr	H	A1	0	0	0	4-FPh
7	2,4-diClPh	Me	H	A1	0	0	0	4-FPh
8	4-ClPh	Me	H	A1	0	0	0	4-FPh
9	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	0	0	0	4-FPh
10	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-ClPh
11	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(NO ₂)Ph
12	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CN)Ph
13	2,4-diFPh	H	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃)Ph
14	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃)Ph
15	2,4-diFPh	Et	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃)Ph
16	2,4-diFPh	Pr	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃)Ph
17	2,4-diFPh	iPr	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃)Ph
18	2,4-diClPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃)Ph
19	4-ClPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃)Ph
20	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃)Ph
21	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CHF ₂ O)Ph
22	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃ O)Ph
23	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃ CH ₂ O)Ph
24	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ O)Ph
25	2,4-diFPh	H	H	A1	0	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
26	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
27	2,4-diFPh	Me	Me	A1	0	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
28	2,4-diFPh	Et	H	A1	0	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
29	2,4-diFPh	Pr	H	A1	0	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
30	2,4-diFPh	iPr	H	A1	0	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
31	2,4-diClPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
32	4-ClPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
33	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	0	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
34	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(MeSO ₂)Ph
35	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
36	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃ SO ₂ O)Ph
37	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃ CH ₂ OSO ₂)Ph
38	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(1-Imid)Ph
39	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(1-Pyza)Ph
40	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)Ph
41	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)Ph
42	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	3-(CF ₃)Ph
43	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	3-(CF ₃ O)Ph
44	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	3-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
46	2,4-diFPh	H	H	A1	0	0	0	2,4-diFPh
47	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	2,4-diFPh
48	2,4-diFPh	Me	Me	A1	0	0	0	2,4-diFPh
49	2,4-diFPh	Et	H	A1	0	0	0	2,4-diFPh
50	2,4-diFPh	Pr	H	A1	0	0	0	2,4-diFPh
51	2,4-diFPh	iPr	H	A1	0	0	0	2,4-diFPh
52	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	2-F-4-(CF ₃)Ph
53	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	6-F-2-Np
54	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	6-Br-2-Np

55	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
56	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	6-(CF ₃ SO ₂ O)-2-Np
57	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	6-(CF ₃ CH ₂ OSO ₂)-2-Np
58	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	6-(1-Imid)-2-Np
59	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	6-(1-Pyza)-2-Np
60	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-Np
61	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-2-Np
62	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-FPh
63	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-ClPh
64	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(NO ₂)Ph
65	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)Ph
66	2,4-diFPh	H	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃)Ph
67	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃)Ph
68	2,4-diFPh	Me	H	A2	1	0	0	4-(CF ₃)Ph
69	2,4-diFPh	Me	H	A3	1	0	0	4-(CF ₃)Ph
70	2,4-diFPh	Me	Me	A1	1	0	0	4-(CF ₃)Ph
71	2,4-diFPh	Et	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃)Ph
72	2,4-diFPh	Pr	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃)Ph
73	2,4-diFPh	iPr	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃)Ph
74	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃)Ph
75	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃)Ph
76	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃)Ph
77	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CHF ₂ O)Ph
78	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃ O)Ph
79	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃ CH ₂ O)Ph
80	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ O)Ph
81	2,4-diFPh	H	H	A1	1	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
82	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
83	2,4-diFPh	Me	Me	A1	1	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
84	2,4-diFPh	Et	H	A1	1	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
85	2,4-diFPh	Pr	H	A1	1	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
86	2,4-diFPh	iPr	H	A1	1	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
87	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
88	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
89	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
90	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(MeSO ₂)Ph
91	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
92	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃ SO ₂ O)Ph
93	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃ CH ₂ OSO ₂)Ph
94	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(1-Imid)Ph
95	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(1-Pyza)Ph
96	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-[3-(CF ₃)-1-Pyza]Ph
97	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)Ph
98	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)Ph
99	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	3-(NO ₂)Ph
100	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	3-(CF ₃)Ph
101	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	3-(CF ₃ O)Ph
102	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	3-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
103	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	3-(CF ₃ SO ₂)Ph
104	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	2,4-diFPh

105	2,4-diFPh	H	H	A1	1	0	0	2-F-4-(CF ₃)Ph
106	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	2-F-4-(CF ₃)Ph
107	2,4-diFPh	Me	Me	A1	1	0	0	2-F-4-(CF ₃)Ph
108	2,4-diFPh	Et	H	A1	1	0	0	2-F-4-(CF ₃)Ph
109	2,4-diFPh	Pr	H	A1	1	0	0	2-F-4-(CF ₃)Ph
110	2,4-diFPh	iPr	H	A1	1	0	0	2-F-4-(CF ₃)Ph
111	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	2-Cl-4-(CF ₃)Ph
112	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	2-Me-4-(CF ₃)Ph
113	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	2-MeO-4-(CF ₃)Ph
114	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	3,5-diFPh
115	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	2,4,6-triFPh
116	2,4-diFPh	H	H	A1	1	0	0	2-Np
117	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	2-Np
118	2,4-diFPh	Me	H	A2	1	0	0	2-Np
119	2,4-diFPh	Me	H	A3	1	0	0	2-Np
120	2,4-diFPh	Me	Me	A1	1	0	0	2-Np
121	2,4-diFPh	Et	H	A1	1	0	0	2-Np
122	2,4-diFPh	Pr	H	A1	1	0	0	2-Np
123	2,4-diFPh	iPr	H	A1	1	0	0	2-Np
124	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	2-Np
125	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	2-Np
126	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	2-Np
127	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-F-2-Np
128	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-Cl-2-Np
129	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-Br-2-Np
130	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CN)-2-Np
131	2,4-diFPh	H	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
132	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
133	2,4-diFPh	Me	H	A2	1	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
134	2,4-diFPh	Me	H	A3	1	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
135	2,4-diFPh	Et	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
136	2,4-diFPh	Me	Me	A1	1	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
137	2,4-diFPh	Pr	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
138	2,4-diFPh	iPr	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
139	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
140	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
141	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
142	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(NO ₂)-2-Np
143	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CHF ₂ O)-2-Np
144	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(MeO)-2-Np
145	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃ CH ₂ O)-2-Np
146	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ O)-2-Np
147	2,4-diFPh	H	H	A1	1	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)-2-Np
148	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)-2-Np
149	2,4-diFPh	Me	H	A2	1	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)-2-Np
150	2,4-diFPh	Me	H	A3	1	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)-2-Np
151	2,4-diFPh	Me	Me	A1	1	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)-2-Np
152	2,4-diFPh	Et	H	A1	1	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)-2-Np
153	2,4-diFPh	Pr	H	A1	1	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)-2-Np
154	2,4-diFPh	iPr	H	A1	1	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)-2-Np

155	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)-2-Np
156	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)-2-Np
158	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	1-(CF ₃)-2-Np
160	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	3-(CF ₃)-2-Np
161	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃)-2-Np
162	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	5-(CF ₃)-2-Np
163	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	7-(CF ₃)-2-Np
164	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	8-(CF ₃)-2-Np
165	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	2-(CF ₃)-1-Np
166	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	3-(CF ₃)-1-Np
167	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃)-1-Np
168	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	5-(CF ₃)-1-Np
169	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃)-1-Np
170	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	7-(CF ₃)-1-Np
171	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	8-(CF ₃)-1-Np
172	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(MeSO ₂)-2-Np
173	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃ SO ₂)-2-Np
174	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃ SO ₂ O)-2-Np
175	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃ CH ₂ OSO ₂)-2-Np
176	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(1-Imid)-2-Np
177	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(1-Pyza)-2-Np
178	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-Np
179	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-2-Np
180	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	7-F-6-(CF ₃ SO ₂)-2-Np
181	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6,8-diF-2-Np
182	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-Br-8-F-2-Np
183	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6,8-bis(CF ₃)-2-Np
184	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃)-8-(CF ₃ O)-2-Np
185	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	5-(CF ₃)-2-Fur
186	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	5-Me-2-Fur
187	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	5-CN-2-Fur
188	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	5-Cl-2-Thi
189	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	5-(CF ₃)-2-Thi
190	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	5-(NO ₂)-2-Thi
191	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	5-(CF ₃ O)-2-Thi
192	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	5-(MeSO ₂)-2-Thi
193	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-Pyr
194	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	2-F-4-Pyr
195	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-F-3-Pyr
196	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-Cl-3-Pyr
197	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃)-3-Pyr
198	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CN)-3-Pyr
199	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	5-(CF ₃)-2-Pyr
200	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	5-(MeO)-2-Pyr
201	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	5-(NO ₂)-2-Pyr
202	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-ClPh
203	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	2,4-diFPh
204	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(NO ₂)Ph
205	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)Ph
206	2,4-diFPh	H	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃)Ph

207	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃)Ph
208	2,4-diFPh	Me	H	A2	2	0	0	4-(CF ₃)Ph
209	2,4-diFPh	Me	H	A3	2	0	0	4-(CF ₃)Ph
210	2,4-diFPh	Me	Me	A1	2	0	0	4-(CF ₃)Ph
211	2,4-diFPh	Et	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃)Ph
212	2,4-diFPh	Pr	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃)Ph
213	2,4-diFPh	iPr	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃)Ph
214	2,4-diClPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃)Ph
215	4-ClPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃)Ph
216	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃)Ph
217	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CHF ₂ O)Ph
218	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃ O)Ph
219	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃ CH ₂ O)Ph
220	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ O)Ph
221	2,4-diFPh	H	H	A1	2	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
222	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
223	2,4-diFPh	Me	Me	A1	2	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
224	2,4-diFPh	Et	H	A1	2	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
225	2,4-diFPh	Pr	H	A1	2	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
226	2,4-diFPh	iPr	H	A1	2	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
227	2,4-diClPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
228	4-ClPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
229	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	2	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
231	2,4-diFPh	Me	H	A2	2	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
232	2,4-diFPh	Me	H	A3	2	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
233	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(MeSO ₂)Ph
234	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
235	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃ SO ₂ O)Ph
236	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃ CH ₂ OSO ₂)Ph
237	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(HOCH ₂ CF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
238	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(2-HO-2-Pr)Ph
239	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(1-Imid)Ph
240	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(1-Pyza)Ph
241	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)Ph
242	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)Ph
243	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	2-Me-4-(CF ₃ O)Ph
244	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	2-Np
245	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6-F-2-Np
246	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6-Cl-2-Np
247	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6,8-diF-2-Np
248	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
249	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6-(NO ₂)-2-Np
250	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6-(CN)-2-Np
251	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6-(CF ₃ SO ₂)-2-Np
252	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6-(CHF ₂ O)-2-Np
253	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6-(CF ₃ O)-2-Np
254	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ O)-2-Np
255	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)-2-Np
256	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	5-F-7-(CF ₃ O)-2-Np
257	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6-(MeSO ₂)-2-Np

258	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	5-(CF ₃)-2-Fur
259	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	5-Cl-2-Thi
260	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	5-(CF ₃)-2-Thi
261	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6-Cl-3-Pyr
262	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6-(CHF ₂ O)-3-Pyr
263	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)-3-Pyr
264	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	1	0	4-(CF ₃)Ph
265	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	1	0	4-(CF ₃)Ph
266	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	1	1	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
267	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	1	0	4-(CF ₃ O)Ph
268	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	1	0	6-(CF ₃)-2-Np
269	2,4-diFPh	Me	H	A1	3	0	0	4-(CF ₃)Ph
270	2,4-diFPh	Me	H	A1	3	0	0	4-(CF ₃ S)Ph
271	2,4-diFPh	Me	H	A1	3	0	0	4-(CF ₃ O)Ph
272	2,4-diFPh	Me	H	A1	3	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
273	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	1	1	4-(CF ₃)Ph
274	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	3-(CF ₃ SO ₂)Ph
275	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Np
276	4-FPh	Me	H	A1	0	0	0	4-FPh
277	2-FPh	Me	H	A1	0	0	0	4-FPh
278	2,4-diClPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(NO ₂)Ph
279	4-ClPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(NO ₂)Ph
280	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	0	0	0	4-(NO ₂)Ph
281	4-FPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(NO ₂)Ph
282	2-FPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(NO ₂)Ph
283	2,4-diClPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CN)Ph
284	4-ClPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CN)Ph
285	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	0	0	0	4-(CN)Ph
286	4-FPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CN)Ph
287	2-FPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CN)Ph
288	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CN)-2-FPh
289	2,4-diClPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CN)-2-FPh
290	4-ClPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CN)-2-FPh
291	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	0	0	0	4-(CN)-2-FPh
292	4-FPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CN)-2-FPh
293	2-FPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CN)-2-FPh
294	4-FPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃)Ph
295	2-FPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃)Ph
296	4-FPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
297	2-FPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
298	2,4-diClPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
299	4-ClPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
300	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
301	4-FPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
302	2-FPh	Me	H	A1	0	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
303	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	2-Np
304	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	6-(CN)-2-Np
305	2,4-diClPh	Me	H	A1	0	0	0	6-(CN)-2-Np
306	4-ClPh	Me	H	A1	0	0	0	6-(CN)-2-Np
307	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	0	0	0	6-(CN)-2-Np

308	4-FPh	Me	H	A1	0	0	0	6-(CN)-2-Np
309	2-FPh	Me	H	A1	0	0	0	6-(CN)-2-Np
310	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	3-Pyr
311	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	3-Quin
312	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(NO ₂)Ph
313	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(NO ₂)Ph
314	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	4-(NO ₂)Ph
315	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(NO ₂)Ph
316	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(NO ₂)Ph
317	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)Ph
318	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)Ph
319	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)Ph
320	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)Ph
321	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)Ph
322	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃)Ph
323	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃)Ph
324	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
325	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
326	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
327	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
328	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
329	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
330	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
331	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(4,5-diCl-1-Imid)Ph
332	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)-2-FPh
333	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)-2-FPh
334	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)-2-FPh
335	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)-2-FPh
336	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)-2-FPh
337	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)-2-FPh
338	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)-3-FPh
339	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)-3-FPh
340	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)-3-FPh
341	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)-3-FPh
342	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)-3-FPh
343	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	4-(CN)-3-FPh
344	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	2-F-4-(NO ₂)Ph
345	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	2-F-4-(NO ₂)Ph
346	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	2-F-4-(NO ₂)Ph
347	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	2-F-4-(NO ₂)Ph
348	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	2-F-4-(NO ₂)Ph
349	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	2-F-4-(NO ₂)Ph
350	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	3-F-4-(NO ₂)Ph
351	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	3-F-4-(NO ₂)Ph
352	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	3-F-4-(NO ₂)Ph
353	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	3-F-4-(NO ₂)Ph
354	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	3-F-4-(NO ₂)Ph
355	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	3-F-4-(NO ₂)Ph
356	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	2-Np
357	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	2-Np

358	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	6-Br-2-Np
359	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	6-Br-2-Np
360	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	6-Br-2-Np
361	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	6-Br-2-Np
362	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	6-Br-2-Np
363	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CN)-2-Np
364	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CN)-2-Np
365	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	6-(CN)-2-Np
366	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CN)-2-Np
367	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CN)-2-Np
368	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
369	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃)-2-Np
370	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)-2-Np
371	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)-2-Np
372	2,4-diClPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃ SO ₂)-2-Np
373	4-ClPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃ SO ₂)-2-Np
374	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃ SO ₂)-2-Np
375	4-FPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃ SO ₂)-2-Np
376	2-FPh	Me	H	A1	1	0	0	6-(CF ₃ SO ₂)-2-Np
377	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	3-Pyr
378	2,4-diClPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(NO ₂)Ph
379	4-ClPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(NO ₂)Ph
380	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	2	0	0	4-(NO ₂)Ph
381	4-FPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(NO ₂)Ph
382	2-FPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(NO ₂)Ph
383	2,4-diClPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)Ph
384	4-ClPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)Ph
385	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)Ph
386	4-FPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)Ph
387	2-FPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)Ph
388	4-FPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃)Ph
389	2-FPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃)Ph
390	4-FPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
391	2-FPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O)Ph
392	2,4-diClPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
393	4-ClPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
394	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
395	4-FPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
396	2-FPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CF ₃ SO ₂)Ph
397	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(4,5-diCl-1-Imid)Ph
398	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-[3-(CF ₃)-1-Pyza]Ph
399	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)-2-FPh
400	2,4-diClPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)-2-FPh
401	4-ClPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)-2-FPh
402	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)-2-FPh
403	4-FPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)-2-FPh
404	2-FPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)-2-FPh
405	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)-3-FPh
406	2,4-diClPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)-3-FPh
407	4-ClPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)-3-FPh

408	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)-3-FPh
409	4-FPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)-3-FPh
410	2-FPh	Me	H	A1	2	0	0	4-(CN)-3-FPh
411	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	2-F-4-(NO ₂)Ph
412	2,4-diClPh	Me	H	A1	2	0	0	2-F-4-(NO ₂)Ph
413	4-ClPh	Me	H	A1	2	0	0	2-F-4-(NO ₂)Ph
414	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	2	0	0	2-F-4-(NO ₂)Ph
415	4-FPh	Me	H	A1	2	0	0	2-F-4-(NO ₂)Ph
416	2-FPh	Me	H	A1	2	0	0	2-F-4-(NO ₂)Ph
417	2,4-diFPh	Me	H	A1	2	0	0	3-F-4-(NO ₂)Ph
418	2,4-diClPh	Me	H	A1	2	0	0	3-F-4-(NO ₂)Ph
419	4-ClPh	Me	H	A1	2	0	0	3-F-4-(NO ₂)Ph
420	4-(CF ₃)Ph	Me	H	A1	2	0	0	3-F-4-(NO ₂)Ph
421	4-FPh	Me	H	A1	2	0	0	3-F-4-(NO ₂)Ph
422	2-FPh	Me	H	A1	2	0	0	3-F-4-(NO ₂)Ph
423	2,4-diFPh	Me	H	A1	0	0	0	5-Br-2-Thi
424	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	5-Br-2-Thi
425	2,4-diFPh	Me	H	A1	1	0	0	3-Quin

【0059】上記例示化合物のうち、好適な化合物として、例示化合物番号 2、12、14、18、26、31、38、55、64、65、66、67、74、82、88、91、92、93、94、95、96、97、117、129、130、132、139、144、148、155、163、172、173、174、175、176、177、178、196、205、207、214、222、227、232、233、234、235、236、237、239、240、241、248、250、251、255、257、258、259、261、263、265、268、269、272、304、308、309、310、311、315、316、320、321、322、323、329、330、331、332、333、337、338、342、343、366、367、397、398、399、403、404、405、409、410、423及び425の化合物を挙げることができる。

ル)フェニル] - 1, 3-ジオキササン-5-イル] - 2-
 ブタノール(例示化合物14、実施例1の化合物)、
 2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-
 -(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-4-
 -[2-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]
]ビニル]-1, 3-ジオキササン-5-イル]-2-
 ブタノール(例示化合物67、実施例2の化合物)、
 2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-
 -(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-4-
 -[2-[4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]
]-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキササン-5-
 イル]-2-ブタノール(例示化合物207、実施例3
 の化合物)、2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-
 -メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-
 -イル)-4-[2-[6-[4-(トリフルオロメチル)
]フェニル]-1, 3, 5-ヘキサトリエニル]-
 1, 3-ジオキササン-5-イル]-2-ブタノール(例
 示化合物269、実施例4の化合物)、2-(2, 4-
 ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-[4-
 [4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)
]フェニル]-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキ
 サン-5-イル]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾ
 ール-1-イル)-2-ブタノール(例示化合物22
 2、実施例5の化合物)、2-(2, 4-ジフルオロ
 フェニル)-3-メチル-4-[2-[2-(2-ナフチ
 ル)ビニル]-1, 3-ジオキササン-5-イル]-1-
 -(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-
 ブタノール(例示化合物117)、2-(2, 4-ジフ
 ルオロフェニル)-4-[2-[2-(6-メトキシ-
 2-ナフチル)ビニル]-1, 3-ジオキササン-5-
 イル]-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾ

ール-1-イル)-2-ブタノール(例示化合物144)、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-[2-[6-(2,2,3,3-テトラフルオロプロボキシ)-2-ナフチル]ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(例示化合物148)、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-[2-[2-[4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)フェニル]ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-2-ブタノール(例示化合物235)、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-[4-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシスルホニル)フェニル]-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(例示化合物236)、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[4-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(例示化合物239)、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-[2-[4-[4-(1-イミダゾリル)フェニル]-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(例示化合物240)、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-[4-[4-(1-ピラゾリル)フェニル]-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(例示化合物263)、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-[2-(4-ニトロフェニル)ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(例示化合物64)、4-[2-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]ビニル]ベンゾニトリル(例示化合物65、実施例7の化合物)、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-[2-[2-[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-2-ブタノール(例示化合物91、実施例8の化合物)、6-[2-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]ビニル]-2-ナフトニトリル(例示化合物130)、4

-[4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]-1,3-ブタジエニル]ベンゾニトリル(例示化合物205、実施例9の化合物)、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-[4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル]-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジチアン-5-イル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(例示化合物232、実施例6の化合物)、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-[4-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(例示化合物241、実施例10の化合物)、6-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]-2-ナフトニトリル(例示化合物304、実施例11の化合物)、4-[2-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]ビニル]-3-フルオロベンゾニトリル(例示化合物332、実施例12の化合物)、4-[2-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]ビニル]-2-フルオロベンゾニトリル(例示化合物338、実施例13の化合物)、4-[4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]-1,3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル(例示化合物399)、及び、4-[4-[5-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]-1,3-ブタジエニル]-2-フルオロベンゾニトリル(例示化合物405、実施例14の化合物)を挙げることができる。

【0061】本発明の化合物(1)のうち、特に好適な化合物としては、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-[2-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-2-ブタノール(例示化合物67、実施例2の化合物)、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1

—イル) —4—[2—[4—[4—(トリフルオロメチル)フェニル]—1, 3—ブタジエニル]—1, 3—ジオキサン—5—イル]—2—ブタノール (例示化合物207、実施例3の化合物)、2—(2, 4—ジフルオロフェニル)—3—メチル—4—[2—[4—[4—(2, 2, 3, 3—テトラフルオロプロポキシ)フェニル]—1, 3—ブタジエニル]—1, 3—ジオキサン—5—イル]—1—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル)—2—ブタノール (例示化合物222、実施例5の化合物)、4—[2—[5—[3—(2, 4—ジフルオロフェニル)—3—ヒドロキシ—2—メチル—4—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル)ブチル]—1, 3—ジオキサン—2—イル]ビニル]ベンゾニトリル (例示化合物65、実施例7の化合物)、2—(2, 4—ジフルオロフェニル)—3—メチル—1—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル)—4—[2—[2—[4—(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]ビニル]—1, 3—ジオキサン—5—イル]—2—ブタノール (例示化合物91、実施例8の化合物)、6—[2—[5—[3—(2, 4—ジフルオロフェニル)—3—ヒドロキシ—2—メチル—4—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル)ブチル]—1, 3—ジオキサン—2—イル]ビニル]—2—ナフトニトリル (例示化合物130)、4—[4—[5—[3—(2, 4—ジフルオロフェニル)—3—ヒドロキシ—2—メチル—4—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル)ブチル]—1, 3—ジオキサン—2—イル]—1, 3—ブタジエニル]ベンゾニトリル (例示化合物205、実施例9の化合物)、2—(2, 4—ジフルオロフェニル)—3—メチル—4—[2—[4—[4—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル)フェニル]—1, 3—ブタジエニル]—1, 3—ジオキサン—5—イル]—1—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル)—2—ブタノール (例示化合物241、実施例10の化合物)、及び、6—[5—[3—(2, 4—ジフルオロフェニル)—3—ヒドロキシ—2—メチル—4—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル)ブチル]—1, 3—ジオキサン—2—イル]—2—ナフトニトリル (例示化合物304、実施例11に対応する化合

物)を挙げることができる。

【0062】

【発明の実施の形態】本発明の式(1)を有する化合物は以下の[A法]乃至[F法]として示す方法を用いて容易に製造することができる。

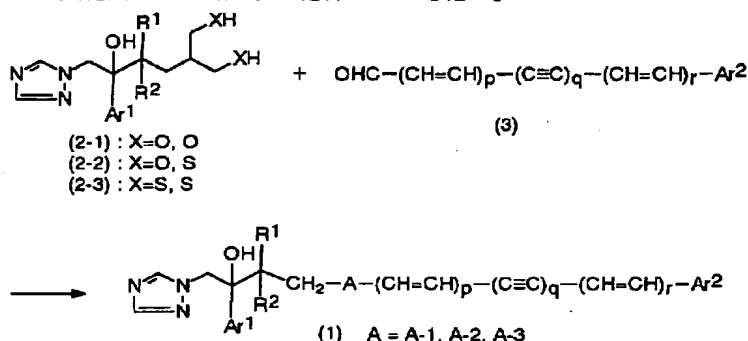
【0063】なお、以下に述べる工程において、Ar²に相当する部分が、水酸基を有する場合には、必要に応じて、常法に従って保護することにより製造することができる。例えば、グリーン等の総説("Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition" Ed. by T.W.Green & P.G.M.Wuts, 1991, John Wiley & Sons, Inc.)に記載された種々の保護基によって保護された水酸基を有する原料を用いて製造することができる。

【0064】水酸基の保護基としては、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基(ここで、低級アルキル部分は前述と同意義である)；*tert*-ブチルジフェニルシリルのような低級アルキルジアリールシリル基(ここで、低級アルキル部分は前述と同意義であり、アリール部分はフェニル、ナフチルのような炭素数6乃至10個のアリール基を示す)；ベンジル、4—メトキシベンジル、4—ニトロベンジル、4—メチルベンジル、4—プロモベンジルのような置換基を有してもよいベンジル基(該置換基は、低級アルコキシ、ニトロ、低級アルキル又はハロゲンであり、ここで低級アルコキシ、低級アルキル及びハロゲンは前述と同意義である)；トリフェニルメチルのようなトリアリールメチル基(ここでアリール部分は前述と同意義である)；ホルミル、アセチルのような低級アルカノイル基(該低級アルカノイルは炭素数2乃至4個のアルカノイルである)；ベンゾイルのようなアリールカルボニル基(ここでアリール部分は前述と同意義である)等を挙げることができ、好適には*tert*-ブチルジフェニルシリル、4—メトキシベンジル、アセチル又はベンゾイル基である。

【0065】[A法] A法は、本発明の式(1)を有する化合物を製造する方法であり、下記の反応式によって示される。

【0066】

【化8】



【0067】上記式中 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 A 、 p 、 q 及び r は前述したものと同意義であり、 X は同一又は異なって酸素又は硫黄原子を示す。

【0068】本法は、アルコール及び／又はチオール化合物(2-1)、(2-2)又は(2-3)とアルデヒド化合物(3)を反応させることにより達成される。

【0069】なお、本反応の原料である化合物(2-1)、(2-2)及び(2-3)は、後述のB、C、D及びE法により製造することができる。また、アルデヒド化合物(3)は、特開平8-333350号に開示された方法又はそれに準ずる方法で製造することができる。更に、アルデヒド化合物(3)のうち p が1、2又は3の化合物は、後述のF法によっても製造することができる。

【0070】化合物(2-1)、(2-2)又は(2-3)と化合物(3)の反応は、通常不活性溶媒中、酸性条件下で、反応で生成する水を除きながら行われる。

【0071】使用される酸としては、例えば塩化水素、硫酸、硝酸のような無機酸類、三フッ化ホウ素のようなルイス酸類、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸のようなスルホン酸類を挙げることができ、好適にはスルホン酸類(特に p -トルエンスルホン酸)である。

【0072】使用される酸の量は、化合物(2-1)、(2-2)又は(2-3)に対し1乃至3モル当量であり、好適には1.2乃至1.7モル当量である。なお、アルデヒド化合物(3)が塩基性基を含む場合には、その塩基性基と当量の酸が更に必要である。

【0073】アルデヒド(3)は、化合物(2-1)、(2-2)又は(2-3)に対し1乃至2モル当量用いることができ、好適には1.1乃至1.5モル当量である。使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。そのような溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類等の非プロトン性溶媒を用いることができるが、好適にはハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)である。

【0074】反応温度は、使用する原料、触媒及び溶媒の種類によって異なるが、通常0℃から溶媒の沸点温度の範囲であり、好適には室温から溶媒の沸点温度の範囲である。

【0075】反応時間は、使用する原料、触媒及び溶媒の種類並びに反応温度によって異なるが、通常1乃至24時間であり、好適には1乃至5時間である。

【0076】反応で生成する水は、使用する溶媒との共沸によって除くことができるが、モレキュラシーブスのような脱水剤を用いることもできる。

【0077】反応終了後、本反応の目的化合物(1)は、反応液を重曹水等で中和したのち、常法に従って反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残査に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

【0078】得られた化合物(1)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0079】なお、本反応で得た化合物が保護された水酸基を含む場合、保護基を除去することにより目的化合物(1)に誘導することができる。

【0080】保護基の除去は、その種類によって異なるが、一般に有機合成化学の分野で知られている方法("Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition" Ed. by T.W.Green & P.G.M.Wuts, 1991, John Wiley & Sons, Inc.等参照)又はそれらに準ずる方法によって除去することができる。

【0081】このようにして得られた化合物(1)は、溶媒中、薬理上許容される酸を加えることによって薬理上許容される塩に変換することができる。

【0082】使用される溶媒は、例えばベンゼンのような芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、酢酸エチルのようなエステル類、メタノール、エタノールのようなアルコール類、アセトニトリルのようなニトリル類、ヘキサン、シクロヘキサンのような炭化水素類又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

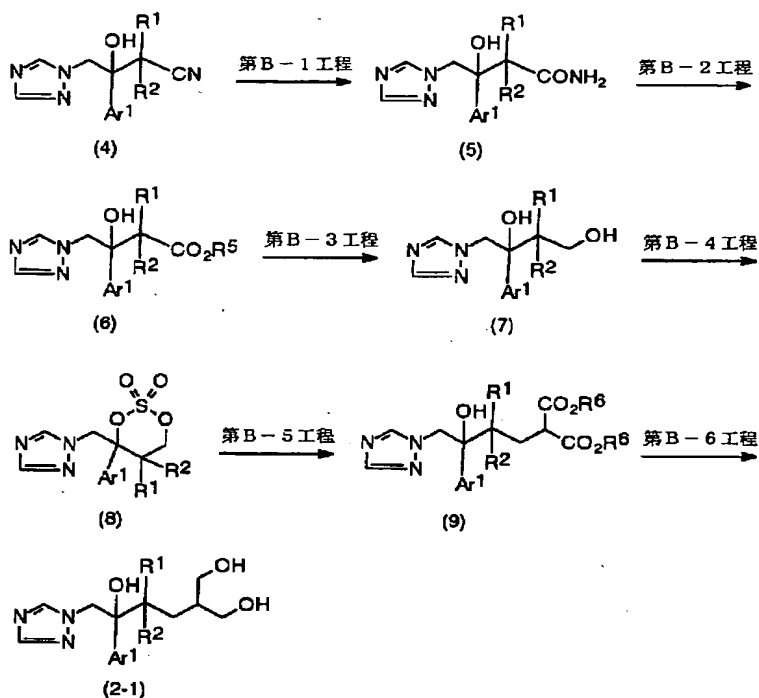
【0083】使用される酸は、薬理上許容されるものであればよく、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸のような無機酸類、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸のようなカルボン酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸のようなスルホン酸類又はグルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸類を挙げることができ、好適には無機酸類(特に塩酸又は硝酸)又はカルボン酸類(特にフマル酸、マレイン酸又はシュウ酸)である。

【0084】目的の塩は、化合物(1)と加えた酸の溶液から通常結晶又は粉末として得られる。また、塩を含む溶液に塩を溶かさないう溶媒を加えることにより沈殿物として得ることもでき、塩を含む溶液から溶媒を留去することによっても得ることができる。

【0085】[B法] B法は、A法で原料として用いるアルコール化合物(2-1)を製造する方法であり、下記の反応式によって示される。

【0086】

【化9】



【0087】上記式中Ar¹、R¹及びR²は前述したものと同意義であり、R⁵は低級アルキル基、炭素数3乃至6個のアルケニル基又は炭素数7乃至12個のアラルキル基を示し、R⁶は低級アルキル基を示す。R⁵及びR⁶の低級アルキル基は前述と同意義である。R⁵の炭素数3乃至6個のアルケニル基としては、例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル又はヘキセニル基を挙げることができ、好適には1-プロペニル基（アリル基）である。炭素数7乃至12個のアラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル又はナフチルエチル基を挙げることができ、好適にはベンジル基である。

【0088】第B-1工程は、アミド化合物（5）を製造する工程である。本工程は、ニトリル化合物（4）に、不活性溶媒中、触媒の存在下に、水を反応させて行なわれる。

【0089】反応に用いられる溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、水又は水を含む混合溶媒が挙げられる。水とともに用いられる該溶媒としては、例えばエーテル、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類、石油エーテル、ヘキサン、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノールのようなアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類及びこれらの混合溶媒を挙げることができ、好適にはケトン類（特にアセトン）である。

【0090】使用される触媒としては、ニトリル類をア

ミド類に変換するのに有機合成化学で通常用いられるものであれば特に限定はないが、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ塩基類、硫酸、塩酸のような無機酸類、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸類及び過酸化水素、第3ブチルヒドロペルオキシドのような過酸化物類を挙げることができ、好適にはアルカリ塩基類（特に炭酸ナトリウム）及び過酸化水素である。これらの触媒は、単独で用いてもよいし、混合物で用いてもよい。

【0091】反応温度は、使用する原料、触媒及び溶媒の種類によって異なるが、通常-40℃乃至溶媒の沸点温度の範囲であり、好適には0乃至40℃である。

【0092】反応時間は、使用する原料、触媒及び溶媒の種類並びに反応温度によって異なるが、通常1乃至24時間であり、好適には5乃至18時間である。

【0093】なお、使用されるニトリル化合物（4）は、一般に特開平8-53426号に記載されている方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

【0094】反応終了後、アミド化合物（5）は、常法によって反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液に、水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

【0095】得られたアミド化合物（5）は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0096】第B-2工程は、溶媒中、アミド化合物(5)を酸性条件下に式 R^5OH (式中、 R^5 は前記と同意義である)で示されるアルコール類と反応させて、エステル化合物(6)を製造する工程である。

【0097】使用される酸としては特に限定はないが、例えば、塩化水素、硫酸、硝酸のような無機酸類、三フッ化ホウ素のようなルイス酸類、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸のようなスルホン酸類、トリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類を挙げることができ、好適にはスルホン酸類(特にトリフルオロメタンスルホン酸)である。使用される酸の量は、アミド化合物(5)に対して通常1乃至100モル当量であり、好適には30乃至40モル当量である。

【0098】使用されるアルコール類は、式 R^5OH で示され、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、アリルアルコール及びベンジルアルコールを挙げることができ、好適にはプロパノールである。該アルコール類のモル比はアミド化合物(5)に対し1等量乃至100等量であるが、好適には溶媒として大過剰量用いる。

【0099】反応溶媒としては、反応を阻害せず、原料化合物をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、上記アルコール類そのもの、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、石油エーテル、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類及びそれらの混合物を挙げることができ、好適には上記アルコール類そのものである。

【0100】反応温度は、使用する原料、触媒及び溶媒の種類によって異なるが、通常40乃至150℃の範囲であり、好適には80乃至120℃である。

【0101】反応時間は、使用する原料、触媒及び溶媒の種類並びに反応温度によって異なるが、通常1乃至24時間であり、好適には8乃至12時間である。

【0102】反応終了後、エステル化合物(6)は、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液等で中和したのち、常法によって反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液に、水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

【0103】得られたエステル化合物(6)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0104】第B-3工程は、溶媒中、エステル化合物(6)を還元剤と反応させてアルコール化合物(7)を製造する工程である。

【0105】使用される還元剤としては、例えば、ジボラン、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ジシアミルボラン、テキシルボラ

ン、カテコールボラン等のボラン類、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等のボロヒドリド類、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス(メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、アルミニウムヒドリドのような金属水素化物類等の通常用いられる還元剤を挙げることができ、好適にはボロヒドリド類(特に水素化ホウ素リチウム)である。

【0106】使用される溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類又はメタノール、エタノール、プロパノールのようなアルコール類を挙げることができる。好適な溶媒は、還元剤としてボロヒドリド類を用いる場合にはアルコール類(特にエタノール)であり、還元剤としてボラン類又は金属水素化物類を用いる場合にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン)である。

【0107】反応温度は-50℃乃至室温(好適には-10℃乃至5℃)で行なわれ、反応時間は主に反応温度や溶媒により異なるが、通常1乃至24時間(好適には5乃至15時間)である。

【0108】反応終了後、アルコール化合物(7)は、常法によって反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液に、水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

【0109】得られたアルコール化合物(7)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0110】第B-4工程は、溶媒中、塩基の存在下、アルコール化合物(7)に塩化チオニル、臭化チオニル、チオニルジイミダゾール等のチオニル化剤を作用させて環状亜硫酸エステルとした後、溶媒中、酸化剤と反応させて環状スルホン酸エステル化合物(8)を製造する工程である。

【0111】この工程は、J. Am. Chem. Soc., 110巻, 7538頁(1988年)又はTetrahedron Lett., 30巻, 655頁(1989年)に記載された一般的方法又はそれらに準ずる方法に従い実施できる。

【0112】第B-5工程は、溶媒中、環状スルホン酸エステル化合物(8)とマロン酸エステルのアルカリ金属化体を反応させて、ジエステル化合物(9)を製造する工程である。

【0113】使用されるマロン酸エステルは、式 $CH_2(COOR^6)_2$ (式中、 R^6 は前記の通り)で表わされる化合物であり、例えばマロン酸ジメチル、マロン酸ジエチル、マロン酸ジプロピルを挙げることができ、好適にはマロン酸ジエチルである。

【0114】マロン酸エステルのアルカリ金属化体は、

マロン酸エステルと水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物（好適には水素化ナトリウム）やナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド（好適にはナトリウムエトキシド）を溶媒中1:1で混合して得られるマロン酸エステルのアルカリ金属化体は、環状スルホン酸エステル化合物（8）に対して通常1乃至5モル当量用いることができ、好適には1乃至2モル当量である。

【0115】使用される溶媒としては、反応を阻害しなければ特に限定はないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類、エーテル、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類、メタノール、エタノールのようなアルコール類又は石油エーテル、ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類を挙げることができ、好適にはアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

【0116】反応温度は室温乃至100℃（好適には4

0乃至60℃）で行なわれ、反応時間は主に反応温度及び溶媒の種類によって異なるが、通常1乃至15時間（好適には1乃至3時間）である。

【0117】反応終了後、混合物に塩酸、硫酸等の鉱酸の水溶液を加えて処理すると、ジエステル化合物（9）が得られる。

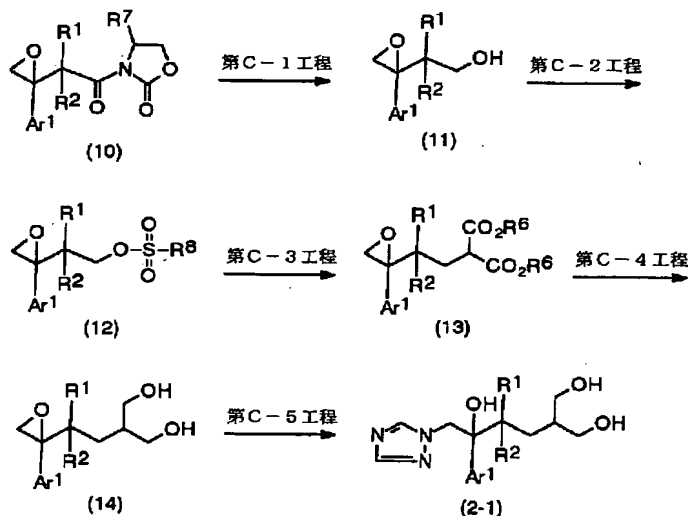
【0118】得られたジエステル化合物（9）は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0119】第B-6工程は、溶媒中、ジエステル化合物（9）を還元剤と反応させて目的のアルコール化合物（2-1）を製造する工程であり、第B-3工程と同様にして達成することができる。

【0120】〔C法〕C法は、前記アルコール化合物（2-1）を別途製造する方法であり、下記の反応式によって示される。

【0121】

【化10】



【0122】上記式中 Ar^1 、 R^1 、 R^2 及び R^6 は前述したものと同意義であり、 R^7 は低級アルキル基又は炭素数7乃至12個のアラルキル基を示し、 R^8 は低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、炭素数6乃至10個のアリール基又は低級アルキル基で置換された炭素数6乃至10個のアリール基を示す。ここで、低級アルキル基、ハロゲン原子及び炭素数7乃至12個のアラルキル基は前述と同意義である。炭素数6乃至10個のアリール基としては、例えばフェニル又はナフチル基を挙げることができ、好適にはフェニル基である。

【0123】第C-1工程は、溶媒中、オキサゾリジノン化合物（10）を還元剤と反応させてアルコール化合物（11）を製造する工程である。

【0124】使用される溶媒としては、反応を阻害せず

出発物質をある程度溶解するものであれば特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類又はメタノール、エタノール、プロパノールのようなアルコール類を挙げることができ、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

【0125】使用される還元剤としては、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウムのようなボロヒドリド類、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス（メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウムのような金属水素化物類等の還元剤を挙げることができ、好適には水素化ビス（メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウムである。

【0126】反応温度は-78℃乃至室温（好適には-50℃乃至-30℃）で行なわれ、反応時間は主に反応

温度や溶媒により異なるが、通常1乃至24時間（好適には2乃至4時間）である。

【0127】なお、オキサゾリジノン化合物（10）は、J. Org. Chem., 60巻, 3000頁（1995年）に記載された方法又はそれに準ずる方法により得ることができる。

【0128】反応終了後、アルコール化合物（11）は、常法によって反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液に、還元剤を分解する物質、例えば塩酸、酢酸、水等を注いで反応を停止した後、水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

【0129】得られたアルコール化合物（11）は、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0130】第C-2工程は、溶媒中、塩基の存在下、アルコール化合物（11）をスルホニル化剤と反応させて、スルホン酸エステル化合物（12）を得る工程である。スルホニル化剤は、式 R^8SO_2-L 又は $(R^8SO_2)_2O$ （式中、 R^8 は前記と同意義であり、 L は前記ハロゲン原子又はそれに代わる脱離基を示す）で示される化合物であり、例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メシチレンスルホニルクロリド、クロロメタンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物を挙げることができ、好適にはトリフルオロメタンスルホン酸無水物である。

【0131】塩基としては、有機合成化学で通常用いられる塩基であれば特に限定はなく、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン等の有機塩基を挙げることができ、好適にはジイソプロピルエチルアミンである。

【0132】反応溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に制限はなく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類、石油エーテル、ヘキサン、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類等の非プロトン性溶媒を挙げることができる。これらのうち好適な溶媒は炭化水素類（特にトルエン）である。

【0133】反応温度は-78℃乃至室温（好適には-40℃乃至室温）で行なわれ、反応時間は主に反応温度や溶媒により異なるが、通常0.5乃至4時間（好適には0.5乃至1時間）である。

【0134】反応終了後、スルホン酸エステル化合物（12）は、通常精製することなく、反応混合物のまま次の第C-3工程の反応に用いる。

【0135】必要があれば、常法によって反応混合物から採取することもできる。例えば、反応混合液に、水と

混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0136】第C-3工程は、溶媒中、マロン酸エステルのアルカリ金属化体とスルホン酸エステル化合物（12）を反応させてジエステル化合物（13）を製造する工程である。

【0137】使用されるマロン酸エステルのアルカリ金属化体は、第B-5工程と同様にして得ることができる。

【0138】マロン酸エステルのアルカリ金属化体は、スルホン酸エステル化合物（12）に対して通常1乃至5モル当量用いることができ、好適には2乃至4モル当量である。

【0139】使用される溶媒としては、反応を阻害しなければ特に限定はないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類、エーテル、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類、メタノール、エタノールのようなアルコール類又は石油エーテル、ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類を挙げることができ、好適にはアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

【0140】反応温度は室温乃至100℃（好適には室温乃至50℃）で行なわれ、反応時間は主に反応温度及び溶媒の種類によって異なるが、通常1乃至15時間（好適には1.5乃至3時間）である。

【0141】反応終了後、混合物に塩酸、硫酸等の鉱酸の水溶液を加えて処理すると、ジエステル化合物（13）が得られる。

【0142】得られたジエステル化合物（13）は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0143】第C-4工程は、溶媒中、ジエステル化合物（13）を還元剤を反応させてアルコール化合物（14）を製造する工程である。本工程は、第B-3工程と同様にして達成することができる。

【0144】第C-5工程は、溶媒中、トリアゾールのアルカリ金属塩と化合物（14）を反応させ、前記アルコール化合物（2-1）を製造する工程である。

【0145】トリアゾールのアルカリ金属塩は、水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物（好適には水素化ナトリウム）とトリアゾールを溶媒中1:1で反応させて調製される。

【0146】トリアゾールのアルカリ金属塩は、化合物（14）に対して通常1乃至5モル当量使用できるが、好適には3乃至4モル当量である。

【0147】使用される溶媒としては、反応を阻害しなければ特に限定はなく、例えば、ジメチルホルムアミ

ド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができ、好適にはジメチルホルムアミドである。反応温度は室温乃至120℃（好適には80乃至100℃）で行なわれ、反応時間は主に反応温度、溶媒の種類によって異なるが、通常1乃至15時間（好適には3乃至6時間）である。

【0148】反応終了後、アルコール化合物（2-1）は、常法によって反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液に、水と混合しない有機溶剤を

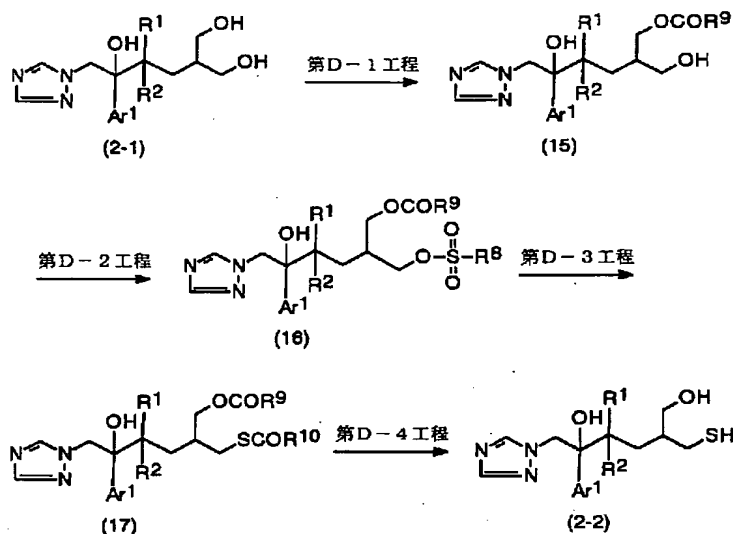
加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

【0149】得られたアルコール化合物（2-1）は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0150】[D法] D法は、A法の原料であるモノチオール化合物（2-2）を製造する方法であり、下記の反応式によって示される。

【0151】

【化11】



【0152】Ar¹、R¹、R²及びR⁸は、前述と同様であり、R⁹及びR¹⁰は低級アルキル基又は炭素数6乃至10個のアリール基を示す。低級アルキル基及び炭素数6乃至10個のアリール基は、前記と同意義である。

【0153】第D-1工程は、アルコール化合物（2-1）の水酸基のうち1個のみを式R⁹COで示されるアシル基で保護し、モノエステル化合物（15）を製造する工程である。

【0154】本工程に用いられる方法は、有機合成化学の分野で用いられる一般的なアシル化保護反応であれば特に限定はない。通常、前記のグリーン等の総説に記載された方法又はそれに準ずる方法を用いることができる。

【0155】すなわち、本工程は、アルコール化合物（2-1）を、不活性溶媒中、塩基の存在下にアシル化剤と反応させることによって達成することができる。

【0156】使用されるアシル化剤は、式R⁹CO-L又は(R⁹CO)₂O（式中R⁹及びLは前記と同意義である）で表わされ、例えば無水酢酸のようなアルカノイル酸無水物、アセチルクロリドのようなアルカノイルハライド、ベンゾイルクロリドのようなアリールカルボニルハライド等を挙げることができ、好適には無水酢酸である。

【0157】上記アシル化剤は、アルコール化合物（2

-1）に対して、通常0.5乃至1.5モル当量使用することができるが、好適には1.0乃至1.1モル当量である。

【0158】使用される塩基としては、例えばピリジン、4-（ジメチルアミノ）ピリジン、トリエチルアミン等の有機アミン類を挙げることができ、好適にはピリジンである。

【0159】使用される溶媒としては、例えばベンゼンのような芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ピリジン、トリエチルアミンのような有機アミン類等を挙げることができるが、好適には使用される塩基と同じ有機アミン類を溶媒として用いる。

【0160】反応は、通常-20度乃至室温の範囲（好適には0℃乃至室温）で行われ、反応時間は反応条件によって異なるが、通常30分乃至24時間（好適には1乃至2時間）である。

【0161】反応終了後、モノエステル化合物（15）は、常法によって反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液に、水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

【0162】また、本工程は、酵素反応（有機合成化学協会誌、53巻、668頁、1995年に記載された方

法)を用いることによって達成することができる。

【0163】すなわち、本工程は、アルコール化合物(2-1)を、溶媒中、アシル基供与体の存在下に、アシル基転移酵素と反応させることによって達成することができる。

【0164】使用される酵素としては、例えばリパーゼ、エステラーゼのような加水分解酵素を挙げることができ、好適にはリパーゼである。

【0165】使用される溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、アセトニトリルのようなニトリル類などの非プロトン性の溶媒を挙げることができ、好適にはアセトンまたはアセトニトリルである。

【0166】使用されるアシル基供与体は、式 R^9CO-E (式中、 R^9 は前記と同意義であり、 E はアルケニルオキシ又はアルコキシ基を示す)で示され、好適には酢酸ビニル、酢酸イソプロペニル、酢酸エチルのような酢酸エステル類を挙げることができ、最も好適には酢酸イソプロペニルである。

【0167】アシル基供与体は、基質に対して、一般に大過剰量を用い、反応溶媒として用いてもよい。

【0168】反応は、酵素の至適温度以下で行われ、通常-20度乃至室温(好適には0℃乃至室温)で行われる。

【0169】反応時間は基質の種類、酵素の量、酵素の種類によって異なり、反応がモノアシル化まで進行したときに酵素を汙別することによって反応を終了する。

【0170】汙液から溶剤を留去することによって、モノエステル化合物(15)が得られる。

【0171】本工程において、目的のモノエステル化合物(15)のほかにジエステル化合物が副生することがあるが、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の通常の分離精製操作によって除去することができる。

【0172】第D-2工程は、溶媒中、塩基の存在下、モノエステル化合物(15)をスルホン化剤と反応させてスルホン酸エステル化合物(16)を得る工程である。スルホン化剤は、式 R^8SO_2-L 又は $(R^8SO_2)_2O$ (式中、 R^8 及び L は前記と同意義である)で示される化合物であり、例えば、メタンスルホンクロリド、p-トルエンスルホンクロリド、メシチレンスルホンクロリド、クロロメタンスルホンクロリド、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を挙げることができ、好適にはメタンスルホンクロリドである。

【0173】塩基としては、有機合成化学で通常用いられる塩基であれば特に限定はなく、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン等の有機塩基を挙げることができ、好適にはトリエ

チルアミンである。

【0174】反応溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に制限はなく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類、石油エーテル、ヘキサン、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類等の非プロトン性溶媒を挙げることができる。これらのうち好適な溶媒はハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)である。

【0175】反応温度は-40℃乃至室温(好適には0℃乃至室温)で行なわれ、反応時間は主に反応温度や溶媒により異なるが、通常0.1乃至4時間(好適には0.2乃至1時間)である。

【0176】反応終了後、本工程のスルホン酸エステル化合物(16)は、常法によって反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液に、水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

【0177】得られたスルホン酸エステル化合物化合物(16)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0178】第D-3工程は、不活性溶媒中、スルホン酸エステル化合物(16)にチオ酸のアルカリ金属塩を反応させてチオールエステル化合物(17)を製造する工程である。

【0179】使用されるチオ酸は、式 $R^{10}COSH$ (式中、 R^{10} は前記の通りである)で表わされ、例えばチオ酢酸、チオ安息香酸を挙げることができ、好適にはチオ酢酸である。

【0180】チオ酸のアルカリ金属塩は、チオ酸と水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物(好適には水素化ナトリウム)を溶媒中1:1で混合して得られる。

【0181】使用される溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、酢酸エチルのようなエステル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、アセトニトリルのようなニトリル類などの非プロトン性溶媒を挙げることができ、好適にはアミド類(特にジメチルホルムアミド)である。

【0182】反応は、通常室温乃至100度(好適には30乃至50℃)で行われ、反応時間は主に反応温度によって異なるが通常30分乃至4時間(好適には1乃至2時間)である。

【0183】反応終了後、チオールエステル化合物(17)は、常法によって反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液に、水と混合しない有機溶剤

を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

【0184】得られたチオールエステル化合物(17)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0185】第D-4工程は、チオールエステル化合物(17)をエステル交換又は加水分解反応に付してモノチオール化合物(2-2)を製造する工程である。

【0186】本工程は、チオールエステル化合物(17)に溶媒中、塩基を作用させることにより達成される。

【0187】使用される塩基としては、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物を挙げることができ、好適にはナトリウムメトキシドである。

【0188】使用される溶媒としては、例えばメタノール、エタノールのようなアルコール類若しくは水又はそれらの混合溶媒を挙げることができ、好適にはアルコール類(特にメタノール)である。

【0189】反応は、通常-30度乃至室温(好適には-5℃乃至10℃)で行われ、反応時間は通常0.1乃至2時間(好適には0.3乃至0.7時間)である。

【0190】反応終了後、モノチオール化合物(2-2)は、常法によって反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液に塩酸、硫酸等の鉱酸の水溶液を加えて中和した後、水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

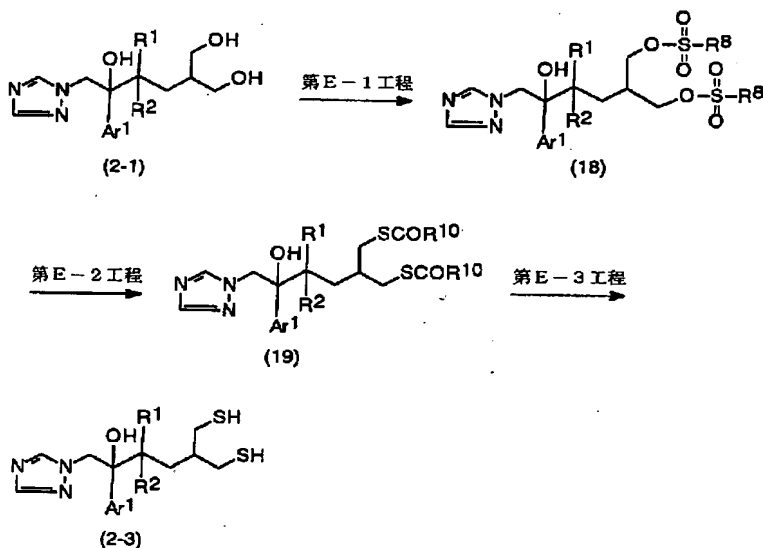
【0191】得られたチオールエステル化合物(2-2)は、それ以上精製することなく前記のA法で述べたアセタール化反応に用いる。

【0192】また、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することもできる。

【0193】[E法] E法は、A法の原料化合物であるジチオール化合物(2-3)を製造する方法であり、下記の反応式によって示される。

【0194】

【化12】



【0195】上記式中、Ar¹、R¹、R²、R⁸及びR¹⁰は、前述と同意義である。

【0196】第E-1工程は、アルコール化合物(2-1)をスルホニル化剤と反応させて、ビススルホン酸エステル化合物(18)を製造する方法である。本工程はスルホニル化剤をアルコール化合物(2-1)に対して2モル当量用いる点を除き、第D-2工程と同様の方法によって達成することができる。

【0197】第E-2工程は、ビススルホン酸エステル化合物(18)をチオ酸のアルカリ金属塩と反応させて、ビスチオールエステル化合物(19)を製造する工程である。本工程は、第D-3工程と同様の方法によっ

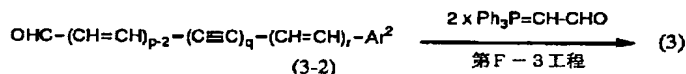
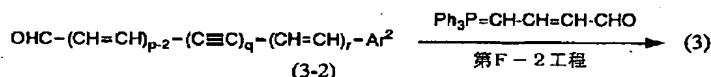
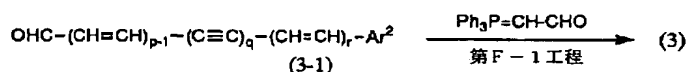
て達成することができる。

【0198】第E-3工程は、ビスチオールエステル化合物(19)をエステル交換又は加水分解反応に付して、ジチオール化合物(2-3)を製造する工程である。本工程は、第D-4工程と同様の方法によって達成することができる。

【0199】[F法] F法は、A法の原料化合物であるアルデヒド化合物(3)のうちpが1、2または3の化合物を製造する方法であり、下記の反応式によって示される。

【0200】

【化13】



【0201】上記式中、 Ar^2 、 p 、 q 及び r は、前述と同意義である。

【0202】本法は、アルデヒド化合物(3)より炭素数が2個少ない(すなわち、 p が1少ない)アルデヒド化合物(3-1)に市販の(トリフェニルホスホニリデン)アセトアルデヒドを反応させるか(第F-1工程)、アルデヒド化合物(3)より炭素数が4個少ない(すなわち、 p が2少ない)アルデヒド化合物(3-2)に文献(Tetrahedron Lett., 23巻, 167頁(1982年))に記載の(トリフェニルホスホニリデン)クロトンアルデヒドを反応させるか(第F-2工程)、またはアルデヒド化合物(3-2)に(トリフェニルホスホニリデン)アセトアルデヒドを2モル当量反応させる(第F-3工程)ことによって達成される。

【0203】反応溶媒としては、原料であるアルデヒド化合物とホスホニリデン試薬をある程度溶解し反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、例えば、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノールのようなアルコール類、アセトニトリルのようなニトリル類、酢酸エチルのようなエステル類、 N , N -ジメチルホルムアミド、 N , N -ジメチルアセトアミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、水及びそれらの混合物が挙げられ、好適には芳香族炭化水素類(特にトルエン)である。

【0204】反応温度は、 0°C 乃至溶媒の沸点の範囲(好適には室温乃至 60°C)で行われ、反応時間は通常1乃至24時間(好適には1乃至5時間)である。

【0205】反応に用いられるホスホニリデン試薬の量は、F-1又はF-2工程の場合には、通常アルデヒド化合物(3-1)または(3-2)に対し0.5乃至1.5モル当量(好適には0.7乃至1.2モル当量)である。F-3工程の場合には、通常アルデヒド化合物(3-1)または(3-2)に対し1.5乃至5モル当量(好適には1.5乃至2.5モル当量)である。

【0206】なお、本反応の原料化合物であるアルデヒ

ド化合物(3-1)及び(3-2)は、特開平8-333350に開示された方法またはそれに準ずる方法で製造することができ、また、それらアルデヒド化合物よりさらに炭素鎖の短いアルデヒド化合物を原料化合物とする、本F法と同様な炭素鎖伸長反応によっても製造することができる。

【0207】反応終了後、反応混合液を濃縮し、不溶物を濾過して除き、母液をクロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の通常の方法により精製することにより、アルデヒド化合物(3)が得られる。

【0208】本発明の式(1)で表わされる化合物及びその薬理上許容される塩は、種々の真菌に対して優れた抗真菌活性を示し、毒性も少ないので医薬、特に抗真菌剤の有効成分として有用である。式(1)で表わされる化合物及びその薬理上許容される塩を抗真菌剤として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤等による非経口的に投与することができる。

【0209】これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニト、ソルビットのような糖誘導体; トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体; 結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体; アラビアゴム; デキストラン; プルラン; 軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩類; リン酸カルシウムのようなリン酸塩類; 炭酸カルシウムのような炭酸塩類; 硫酸カルシウムのような硫酸塩類等)、結合剤(例えば、前記の賦形剤; ゼラチン; ポリビニルピロリドン; マクロゴール等)、崩壊剤(例えば、前記の賦形剤; クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾された、デンプン、セルロース誘導体等)、滑沢剤(例えば、タルク; ステアリン酸; ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩; コロイドシリカ; ビーガム; ビーズワックス、ゲイ

ロウのようなワックス類；硼酸；グリココール；フマル酸；アジピン酸のようなカルボン酸類；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウムのような硫酸類塩；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール；クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；無水酢酸；ソルビン酸等）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等）、懸濁化剤（例えば、ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）、希釈剤、製剤用溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン等）等の添加物を用いて周知の方法で製造される。

【0210】その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり下限1mg（好適には、5mg）、上限2000mg（好適には、1000mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり下限0.1mg（好適には0.5mg）、上限600mg（好適には、500mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

【0211】

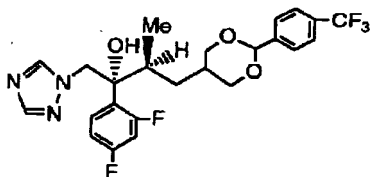
【実施例】以下に実施例、製剤例、及び試験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが本発明の範囲はこれに限定されるものではない。

【0212】（実施例1）

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プチロニトリル - 4 - [2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル] - 2-ブタノール (例示化合物14)

【0213】

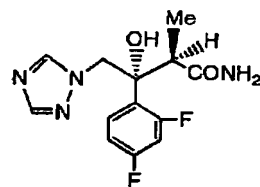
【化14】



【0214】(1) (2R, 3R) - 3 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プチラミド

【0215】

【化15】



【0216】特開平8-53426号に記載されている方法に準じて得られる(2S, 3R) - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プチロニトリル279mg (1.0mmol)と炭酸ナトリウム424mg (4.0mmol)とを30%含水アセトン10ml中、0℃で攪拌した。ここに、31%過酸化水素水0.6mlを滴下し、室温で18時間攪拌後、水30mlを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、乾燥後、溶媒を留去して得られた油状残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付した。さらにジクロロメタン-メタノール(10:1)混合溶媒で溶出して標記目的化合物242mg (収率82%)を無色油状物として得た。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、無色プリズム状結晶を得た。

【0217】NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃)
δppm : 1.06(3H, d, J=7.2Hz), 3.13(1H, q, J=7.2Hz), 4.50(1H, d, J=14.1Hz), 4.86(1H, d, J=14.1Hz), 5.56(1H, bs), 5.93(1H, s), 6.33(1H, bs), 6.70-6.83(2H, m), 7.42-7.53(1H, m), 7.73(1H, s), 7.94(1H, s)。

【0218】融点: 159℃

IRスペクトル_{max} CHCl₃ cm⁻¹: 3521, 3403, 1675, 1619, 1273, 1140。

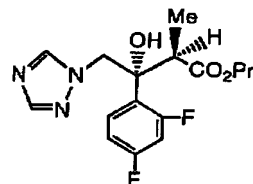
【0219】マスペクトル m/z (EI) : 297(M+1), 214, 197, 141(100%)。

【0220】比旋光度 [α]_D²⁵ -55.6° (c=1.32, CHCl₃)。

【0221】(2) プロピル (2R, 3R) - 3 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プチラート

【0222】

【化16】



【0223】(1) で得た (2R, 3R) - 3 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)

ル)ブチラミド85mg(0.3mmol)をプロパノール4ml中、0℃で攪拌した。ここに、トリフルオロメタンスルホン酸 1.0mlを滴下し、9時間還流後、炭酸水素ナトリウム水溶液30mlを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、乾燥後、溶媒を留去して得られた油状残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付した。さらに酢酸エチル-ヘキサン(3:1)混合溶媒で溶出して標記目的化合物72mg(収率74%)を無色油状物として得た。

【0224】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.95-1.05(6H, m), 1.72(2H, m), 3.29(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.08-4.20(2H, m), 4.57(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.83(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 5.23(1H, s), 6.71-6.84(2H, m), 7.41-7.51(1H, m), 7.70(1H, s), 7.99(1H, s)。

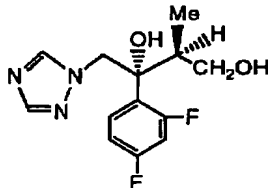
【0225】IRスペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 3440, 2977, 1705, 1619, 1600, 1503, 1274, 1135。

【0226】マスペクトル m/z (EI): 340($M+1$), 280, 257, 224, 197, 141(100%)。

【0227】(3) (2S, 3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,3-ブタンジオール

【0228】

【化17】



【0229】(2)で得た プロピル (2R, 3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチラート71mg(0.21mmol)をエタノール5ml中、0℃で攪拌した。ここに、水素化ホウ素リチウム35mgをエタノール3mlに懸濁させたものを滴下し、室温で15時間攪拌後、水15mlを加えた。食塩で飽和させた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、乾燥後、溶媒を留去して得られた油状残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付した。さらにジクロロメタン-メタノール(10:1)混合溶媒で溶出して標記目的化合物58mg(収率97%)を無色油状物として得た。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、無色プリズム状結晶を得た。

【0230】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.84(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.35(1H, m), 2.80(1H, bs), 3.85(1H, m), 3.98(1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 4.77(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.96(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 5.30(1H, bs), 6.67-6.82(2H, m), 7.35-7.47(1H, m), 7.76(1H, s), 7.91(1H, s)。

【0231】融点: 126℃

IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3254, 1619, 1500, 1136。

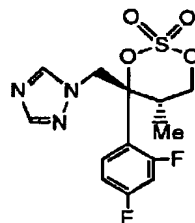
【0232】マスペクトル m/z (EI): 284($M+1$), 201, 182, 155, 141(100%)。

【0233】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -67.5° ($c=1.24$, CHCl_3)。

【0234】(4) (4R, 5S)-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-1,3,2-ジオキサチアン-2,2-ジオキシド

【0235】

【化18】



【0236】(3)で得た (2S, 3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,3-ブタンジオール670mg(2.36mmol)をジクロロメタン22ml中、0℃で攪拌した。ここに、トリエチルアミン0.9mlを加え、塩化チオニル0.21mlをジクロロメタン3mlに懸濁させたものをゆっくりと滴下し、0℃で30分間攪拌後、水30mlを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、乾燥後、溶媒を留去して得られた油状残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付した。さらにジクロロメタン-メタノール(20:1)混合溶媒で溶出し、環状亜硫酸エステルの粗製品を無色油状物として得た。これをアセトニトリル20ml中、0℃で攪拌した。ここに、塩化リテニウム(III)水和物63mgの水25ml溶液と過ヨウ素酸ナトリウム763mg(3.57mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム30mlを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、乾燥後、溶媒を留去して得られた油状残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付した。さらに酢酸エチル-ヘキサン(1:1)混合溶媒で溶出して標記目的化合物442mg(収率54%)を白色固体として得た。ジクロロメタン-ヘキサンより再結晶し、無色プリズム状結晶を得た。

【0237】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.10(3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.85(1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.61(1H, d, $J=13.1\text{Hz}$), 4.91(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 5.27(1H, d, $J=13.1\text{Hz}$), 5.64(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.71-7.09(3H, m), 7.59(1H, s), 8.31(1H, s)。

【0238】融点: 193-194℃

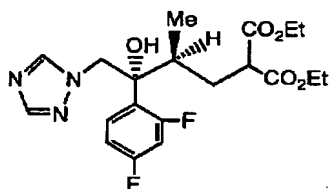
IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 1622, 1506, 1395, 1200, 1135.

【0239】マスペクトル m/z (EI) : 346($M+1$, 10%), 266, 248, 236.

【0240】(5) ジエチル 2-[(2S, 3R)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル]マロナート

【0241】

【化19】



【0242】水素化ナトリウム56mg(55%油性, 1.28mmol, ヘキサンで洗浄)をジメチルホルムアミド12mlに懸濁させ0℃で撹拌した。ここに、マロン酸ジエチル204mg(1.28mmol)のジメチルホルムアミド10ml溶液を滴下し、0℃で20分間撹拌した。さらに、(4)で得た(4R, 5S)-4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3, 2-ジオキサチアン-2, 2-ジオキシド367mg(1.06mmol)のジメチルホルムアミド10ml溶液を加えた。2時間、50℃で撹拌し、再び0℃としてエタノール6ml、4N-HCl 6mlを順に加えた。室温で2時間撹拌した。0℃で炭酸水素ナトリウム水溶液100mlに反応液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、乾燥後、溶媒を留去して得られた油状残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付した。さらに酢酸エチル-ヘキサン(3:1)混合溶媒で溶出して標記目的化合物322mg(収率71%)を無色油状物として得た。

【0243】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.75(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.23-1.35(6H, m), 1.88(1H, ddd, $J=14.1, 10.2, 4.1\text{Hz}$), 2.11(1H, m), 2.44(1H, ddd, $J=14.1, 11.2, 2.7\text{Hz}$), 3.50(1H, dd, $J=11.2, 4.1\text{Hz}$), 4.16-4.33(4H, m), 4.70(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.80(1H, s), 4.91(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 6.62-6.77(2H, m), 7.32-7.44(1H, m), 7.77(1H, s), 7.82(1H, s).

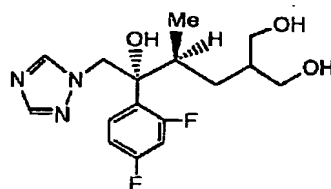
【0244】IRスペクトル ν_{\max} CHCl_3 cm^{-1} : 3443, 1727, 1618, 1499, 1277, 1141.

【0245】マスペクトル m/z (EI) : 426($M+1$), 380, 343, 297, 251, 224(100%), 141.

【0246】(6) (4S, 5R)-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1, 5-ヘキサジオール

【0247】

【化20】



【0248】(3)と同様にして、(5)で得た ジエチル 2-[(2S, 3R)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル]マロナートを水素化ホウ素リチウムで還元して標記化合物を無色油状物として収率98%で得た。

【0249】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.82(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.14(1H, t, $J=10.4\text{Hz}$), 1.76-1.94(2H, m), 2.11-2.26(1H, m), 3.65-3.93(4H, m), 4.57(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.84(1H, s), 4.95(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 6.65-6.81(2H, m), 7.37-7.50(1H, m), 7.78(1H, s), 7.87(1H, s).

【0250】IRスペクトル ν_{\max} CHCl_3 cm^{-1} : 3447, 2940, 1617, 1602.

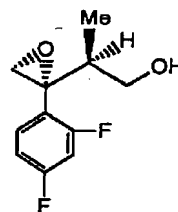
【0251】マスペクトル m/z (EI) : 342($M+1$, 10%), 224, 154, 127.

【0252】尚、(6)の化合物は、以下の(7)~(10)に示す方法によっても合成することができた。

【0253】(7) (S)-2-[(R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-オキシラニル]-1-プロパノール

【0254】

【化21】



【0255】Red-A1 17.7ml(アルドリッチ社製、65%トルエン溶液、59.2mmol)をテトラヒドロフラン150mlに溶かし、-78℃で撹拌した。ここに、J. Org. Chem., 60巻, 3000頁(1995年)に記載されている方法に準じて得られる(S)-4-ベンジル-3-[(R)-2-[(R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-オキシラニル]プロピオニル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン7.65g(19.7mmol)のテトラヒドロフラン70ml溶液を滴下した。-78℃で1時間撹拌後、さらに-50℃で1.5時間撹拌した。-50℃で酢酸エチル-メタノールの混合溶媒を加え、これを-30℃に冷却

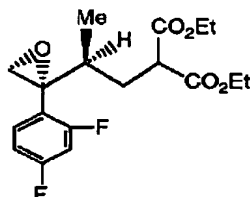
した2N-HCl-エーテル混合溶液250mlに加え、エーテルにて抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた油状残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付した。さらに酢酸エチル-ヘキサン(1:1)混合溶媒で溶出して標記目的化合物3.17g(収率75%)を無色油状物として得た。

【0256】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.96(3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.00-2.17(1H, m), 2.81(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3.11(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3.52-3.64(2H, m), 6.77-7.00(2H, m), 7.39-7.50(1H, m)。

【0257】(8) ジエチル 2-[(S)-2-[(R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)オキシラニル]プロピル]マロナート

【0258】

【化22】



【0259】(7)で得た (S)-2-[(R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシラニル]-1-プロパノール200mg(0.93mmol)をトルエン4mlに溶かし、ジソプロピルエチルアミン241mg(1.87mmol)を加え、-20℃で攪拌した。ここに、トリフルオロメタンスルホン酸無水物316mg(1.12mmol)のトルエン1ml溶液を滴下した。-20℃で1時間攪拌し、トリフラートの溶液を得た。水素化ナトリウム162mg(55%油性, 3.72mmol, ヘキサンで洗浄)のジメチルホルムアミド5ml懸濁液にマロン酸ジエチル596mg(3.72mmol)を加えて得た溶液に、このトリフラートの溶液を-20℃でゆっくりと加え、室温で1.5時間攪拌した。飽和食塩水30mlを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた油状残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付した。さらに酢酸エチル-ヘキサン(1:10)混合溶媒で溶出して標記目的化合物267mg(収率80%)を無色油状物として得た。

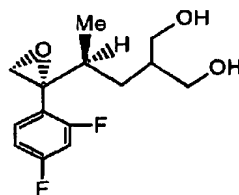
【0260】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.97(3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.17-1.32(6H, m), 1.7-1.85(2H, m), 1.98-2.14(1H, m), 2.77(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 2.99(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.60(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.09-4.27(4H, m), 6.73-6.91(2H, m), 7.32-7.44(1H, m)。

【0261】IRスペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1727, 1618, 1508, 1273。

【0262】(9) 2-[(S)-2-[(R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシラニル]プロピル]-1,3-プロパンジオール

【0263】

【化23】



【0264】(3)と同様にして、(8)で得たジエチル 2-[(S)-2-[(R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)オキシラニル]プロピル]マロナートを水素化ホウ素リチウムで還元して標記化合物を無色油状物として収率76%で得た。

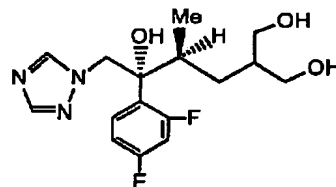
【0265】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.98(3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 1.45-1.6(1H, m), 1.70-1.86(1H, m), 1.88-2.0(1H, m), 2.1-2.25(1H, m), 2.80(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.00(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.6-3.9(4H, m), 6.74-6.93(2H, m), 7.3-7.44(1H, m)。

【0266】マスマスペクトル m/z (EI) : 272(M^+), 223, 197, 165, 141, 127(100%)。

【0267】(10) (4S, 5R)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,5-ヘキサンジオール

【0268】

【化24】



【0269】水素化ナトリウム490mg(55%油性, 11.2mmol, ヘキサンで洗浄)をジメチルホルムアミド8mlに懸濁させ、0℃で攪拌した。ここに、1H-1,2,4-トリアゾール854mg(12.4mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。(9)で得た 2-[(S)-2-[(R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)オキシラニル]プロピル]-1,3-プロパンジオール765mg(2.81mmol)のジメチルホルムアミド6ml溶液を加え、90℃で5時間攪拌した。飽和食塩水30mlを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた油状残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付した。さらに酢酸エチル-メタノール(10:1)混合溶媒で溶出して標記目的化合物570mg(収率59%)を無色油状物として得た。各種スペクトルデータの値は(6)で得た標記化合物のものと一致した。

【0270】(11) (2R, 3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-[2-

[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-ジ
オキサン-5-イル]-2-ブタノール(標記目的化合
物)

(6)又は(10)で得た(4S,5R)-5-(2,
4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)
-4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール
-1-イル)-1,5-ヘキサンジオール400mg

(1.17mmol)と、4-(トリフルオロメチル)ベン
ズアルデヒド245mg(1.41mmol)とをジクロロメ
タン12mlに溶かし、p-トルエンスルホン酸・1水和
物268mg(1.41mmol)とモレキュラシーブス4A

5gを加え、3.5時間攪拌した。反応液に炭酸水素
ナトリウム水溶液を加えて10分間攪拌したのち、モレ
キュラシーブスを濾過して除き、酢酸エチルで抽出、乾
燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた油状物をシリカ
ゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エ
チル-ヘキサン(1:1.5)混合溶媒で溶出してシス
異性体170mg(収率29%)を無色油状物として得
た。さらに酢酸エチル-ヘキサン(2:1)混合溶媒で
溶出して標記目的化合物であるトランス異性体242mg
(収率42%)を無色油状物として得た。

【0271】トランス異性体: NMR スペクトル(27
0MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.85(3H, d, J=6.7Hz), 1.14(1H,
ddd, J=13.8, 10.5, 3.9Hz), 1.48(1H, ddd, J=13.8,
5.9, 3.8Hz), 2.01-2.15(1H, m), 2.16-2.32(1H, m), 3.
58(1H, t, J=11.1Hz), 3.60(1H, t, J=11.1Hz), 4.21(1
H, ddd, J=11.1, 4.6, 2.0Hz), 4.33(1H, ddd, J=11.1,
4.6, 2.0Hz), 4.50(1H, d, J=13.7Hz), 4.89(1H, s),
4.96(1H, d, J=13.7Hz), 5.48(1H, s), 6.67-6.80(2H,
m), 7.35-7.46(1H, m), 7.61(2H, d, J=9.5Hz), 7.64(2
H, d, J=9.5Hz), 7.78(1H, s), 7.87(1H, s).

シス異性体: NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm
: 0.77(3H, d, J=6.8Hz), 1.5-1.7(2H, m), 2.16-2.2
7(1H, m), 2.50-2.72(1H, m), 4.02-4.30(4H, m), 4.65
(1H, d, J=13.7Hz), 4.77(1H, s), 4.92(1H, d, J=13.7
Hz), 5.58(1H, s), 6.67-6.80(2H, m), 7.32-7.47(1H,
m), 7.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 7.7
6(1H, s), 7.82(1H, s).

(12) (11)で無色油状物として得られたトラン
ス異性体280mg(0.56mmol)をエーテル3mlに溶
かし、シュウ酸48mg(0.54mmol)を加え、5分間
攪拌。白色析出物が現れたところで、ヘキサン10mlを
加え、さらに15分間攪拌した。析出物を濾取し、トラン
ス異性体のシュウ酸塩230mg(収率70%)を白色
結晶として得た。

【0272】融点: 147-148°C

IRスペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹: 3316, 1618, 1501, 13
27, 1128.

【0273】マスペクトル m/z (EI) : 498(M(free
base)+1, 100%), 324, 224.

【0274】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -46° (c=0.55, MeOH).

【0275】シス異性体についても同様な操作を行い、
シス異性体のシュウ酸塩を収率66%で得た。

【0276】融点: 127-129°C

IRスペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹: 3389, 1618, 1500, 13
26, 1125.

【0277】マスペクトル m/z (EI) : 498(M(free
base)+1, 100%), 224.

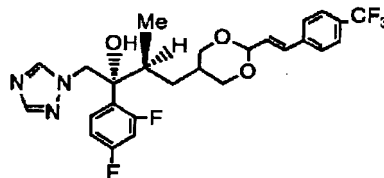
【0278】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -58° (c=0.63, MeOH).

【0279】(実施例2)

(2R,3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)
-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール
-1-イル)-4-[2-[(E)-2-[4-(トリ
フルオロメチル)フェニル]ビニル]-1,3-ジオキ
サン-5-イル]-2-ブタノール(例示化合物67)

【0280】

【化25】



【0281】(1) 実施例1-(11)と同様にし
て、(4S,5R)-5-(2,4-ジフルオロフェニ
ル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-
(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,
5-ヘキサンジオールと、特開平8-333350号に
記載されている方法に準じて得られた(E)-4-(ト
リフルオロメチル)シンナムアルデヒドとを反応させ、
処理することにより、標記化合物であるトランス異性体
を無色油状物として収率52%、シス異性体を無色針状
晶として収率12%で得た。

【0282】トランス異性体: NMR スペクトル(27
0MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.84(3H, d, J=6.8Hz), 1.10(1H,
ddd, J=12.4, 10.2, 3.0Hz), 1.45(1H, ddd, J=12.4,
8.5, 2.6Hz), 1.98-2.26(2H, m), 3.49(1H, t, J=11.1H
z), 3.51(1H, t, J=11.1Hz), 4.14(1H, ddd, J=10.8,
4.6, 2.0Hz), 4.26(1H, ddd, J=10.8, 4.6, 2.0Hz), 4.4
9(1H, d, J=13.5Hz), 4.87(1H, s), 4.95(1H, d, J=13.
5Hz), 5.10(1H, d, J=4.3Hz), 6.26(1H, dd, J=16.1,
4.3Hz), 6.67-6.89(3H, m), 7.32-7.46(1H, m), 7.49(2
H, d, J=8.2Hz), 7.57(2H, d, J=8.2Hz), 7.78(1H, s),
7.86(1H, s).

シス異性体: 融点: 145°C.

【0283】NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm
: 0.74(3H, d, J=6.7Hz), 1.43-1.62(2H, m), 2.13-2.
24(1H, m), 2.48-2.62(1H, m), 3.96-4.20(4H, m), 4.7

0(1H, d, J=13.6Hz), 4.74(1H, s), 4.93(1H, d, J=13.6Hz), 5.19(1H, d, J=4.8Hz), 6.28(1H, dd, J=16.0, 4.8Hz), 6.65-6.84(3H, m), 7.32-7.46(1H, m), 7.50(2H, d, J=8.2Hz), 7.57(2H, d, J=8.2Hz), 7.76(1H, s), 7.82(1H, s);

IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3197, 1616, 1501, 1331.

【0284】マスペクトル m/z (EI) : 524(M+1, 10%), 324, 224, 127.

【0285】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -104° ($c=0.72$, CHCl_3).

【0286】(2) 実施例1-(12)と同様にして、トランス異性体のシュウ酸塩を白色結晶として収率68%で得た。

【0287】融点: 122°C

IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3411, 1618, 1501, 1327, 1138.

【0288】マスペクトル m/z (EI) : 524(M(free base)+1, 100%), 324, 224, 119.

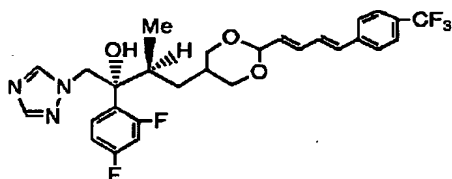
比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -38° ($c=0.74$, MeOH).

【0289】(実施例3)

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-4-[2-[(1E, 3E)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]-2-ブタノール (例示化合物207)

【0290】

【化26】



【0291】(1) 実施例1-(11)と同様にして、(4S, 5R)-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1, 5-ヘキサジオールと、特開平8-333350号に記載されている方法に準じて得られた(2E, 4E)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2, 4-ペンタジエナールとを反応させ、処理することにより、標記化合物であるトランス異性体を無色油状物として収率72%、シス異性体を無色油状物として収率13%で得た。

【0292】トランス異性体: NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.82(3H, d, J=6.9Hz), 1.09(1H, ddd, J=14.1, 11.6, 3.2Hz), 1.43(1H, ddd, J=14.1, 9.7, 2.7Hz), 1.98-2.21(2H, m), 3.46(1H, t, J=11.1Hz),

3.47(1H, t, J=11.1Hz), 4.11(1H, m), 4.26(1H, dd, J=13.1, 3.9, 2.0Hz), 4.48(1H, d, J=13.7Hz), 4.87(1H, s), 4.94(1H, d, J=13.7Hz), 5.02(1H, d, J=4.3Hz), 5.84(1H, dd, J=15.3, 4.3Hz), 6.52-6.89(5H, m), 7.36-7.45(1H, m), 7.49(2H, d, J=8.4Hz), 7.56(2H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, s), 7.86(1H, s).

【0293】シス異性体: NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.77(3H, d, J=6.8Hz), 1.5-1.65(2H, m), 2.15-2.31(1H, m), 2.49-2.64(1H, m), 3.97-4.21(4H, m), 4.73(1H, d, J=13.8Hz), 4.75(1H, s), 4.96(1H, d, J=13.8Hz), 5.16(1H, d, J=4.7Hz), 5.91(1H, d, J=15.2, 4.6Hz), 6.56-6.95(5H, m), 7.37-7.45(1H, m), 7.52(2H, d, J=8.4Hz), 7.59(2H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, s), 7.87(1H, s).

【0294】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3693, 2976, 1616, 1499, 1325, 1139.

【0295】マスペクトル m/z (EI) : 550(M+1, 10%), 324, 224.

【0296】(2) 実施例1-(12)と同様にして、トランス異性体のシュウ酸塩を白色結晶として収率86%で得た。

【0297】融点: 136°C

IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3420, 1616, 1500, 1325, 1139.

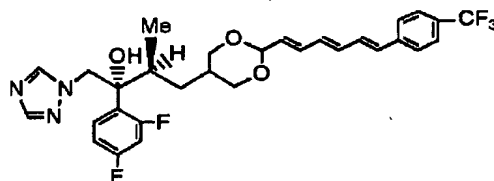
比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -42.5° ($c=1.02$, CHCl_3).

【0298】(実施例4)

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-4-[2-[(1E, 3E, 5E)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 5-ヘキサジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]-2-ブタノール (例示化合物269)

【0299】

【化27】



【0300】(1) 実施例1-(11)と同様にして、(4S, 5R)-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1, 5-ヘキサジオールと、特開平8-333350号に記載されている方法に準じて得られた(2E, 4E, 6E)-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2, 4, 6-ヘプタジエナールとを反応させ、処理することにより、標記化合物であるトランス異性体を無色油状物として収率61%、シス異性体を無色油状物として

収率12%で得た。

【0301】トランス異性体：NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.82(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.09(1H, ddd, $J=14.1, 10.6, 3.1\text{Hz}$), 1.42(1H, ddd, $J=14.1, 9.8, 2.7\text{Hz}$), 1.98-2.21 (2H, m), 3.44(1H, t, $J=11.1\text{Hz}$), 3.46(1H, t, $J=11.1\text{Hz}$), 4.10(1H, m), 4.22(1H, m), 4.47(1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 4.85(1H, s), 4.94(1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 5.00(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.75(1H, dd, $J=5.1, 4.5\text{Hz}$), 6.39-6.97(7H, m), 7.36-7.5(1H, m), 7.48(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.77(1H, s), 7.86(1H, s)。

【0302】シス異性体：NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.73(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.46-1.65(2H, m), 2.15-2.24(1H, m), 2.4-2.7(1H, m), 3.90-4.17(4H, m), 4.69(1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 4.71(1H, s), 4.81(1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 5.10(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 5.71(1H, dd, $J=14.6, 4.7\text{Hz}$), 6.4-6.9 (7H, m), 7.3-7.5(1H, m), 7.48(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.77(1H, s), 7.82(1H, s)。

【0303】(2) 実施例1-(12)と同様にして、トランス異性体のシュウ酸塩を白色結晶として収率86%で得た。

【0304】融点：87°C

IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3339, 1616, 1501, 1325, 1130。

【0305】マスペクトル m/z (EI) : 576($M+1$, 10%), 352, 324, 224。

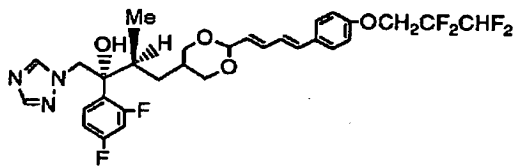
【0306】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -42° ($c=0.99$, MeOH)。

【0307】(実施例5)

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-[(1E, 3E)-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (例示化合物222)

【0308】

【化28】



【0309】(1) 実施例1-(11)と同様にして、(4S, 5R)-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-

(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1, 5-ヘキサジオールと、特開平8-333350号に記載されている方法に準じて得られた(2E, 4E)-5-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-2, 4-ペンタジエナールとを反応させ、処理することにより、標記化合物であるトランス異性体を無色油状物として収率44%、シス異性体を無色油状物として収率11%で得た。

【0310】トランス異性体：NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.82(3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.09(1H, ddd, $J=13.1, 11.0, 3.9\text{Hz}$), 1.43(1H, ddd, $J=13.1, 10.6, 2.8\text{Hz}$), 1.95-2.27 (2H, m), 3.45(1H, t, $J=11.0\text{Hz}$), 3.47(1H, t, $J=11.0\text{Hz}$), 4.10(1H, ddd, $J=11.1, 3.4, 2.1\text{Hz}$), 4.22(1H, ddd, $J=11.1, 4.4, 2.1\text{Hz}$), 4.34(2H, t, $J=11.8\text{Hz}$), 4.47(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.85(1H, s), 4.93(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 5.00(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 5.75(1H, dd, $J=15.6, 4.7\text{Hz}$), 6.06(1H, tt, $J=53.1, 4.9\text{Hz}$), 6.48-6.78(5H, m), 6.88(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.3-7.44(1H, m), 7.77(1H, s), 7.86(1H, s)。

【0311】シス異性体：NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.73(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.5-1.65(2H, m), 2.1-2.3(1H, m), 2.47-2.62(1H, m), 3.91-4.17(4H, m), 4.34(2H, t, $J=11.9\text{Hz}$), 4.70(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.72(1H, s), 4.92(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 5.11(1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 5.78(1H, dd, $J=16.0, 4.7\text{Hz}$), 6.06(1H, tt, $J=52.5, 5.8\text{Hz}$), 6.49-6.82(5H, m), 6.88(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.36(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.3-7.5(1H, m), 7.76(1H, s), 7.83(1H, s)。

【0312】(2) 実施例1-(12)と同様にして、トランス異性体のシュウ酸塩を白色結晶として収率67%で得た。

【0313】融点：122°C

IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3307, 1618, 1502, 1137。

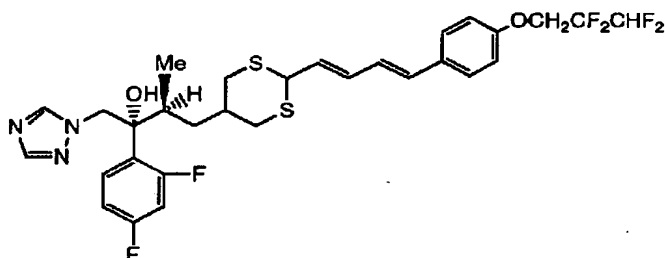
【0314】マスペクトル m/z (EI) : 612($M(\text{free base})+1$, 100%), 324。

【0315】(実施例6)

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-[(1E, 3E)-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (例示化合物232)

【0316】

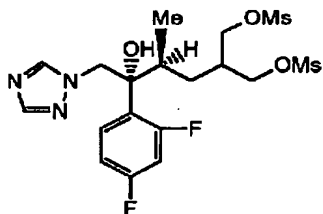
【化29】



【0317】(1) (4S, 5R)-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-2-(メタンスルホニルオキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ヘキシルメタンスルホナート

【0318】

【化30】



【0319】実施例1-(6)又は1-(10)で得られた(4S, 5R)-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-2-(メタンスルホニルオキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1, 5-ヘキサジオール262mg(0.77mmol)をジクロロメタン3mlに溶かし、氷冷下トリエチルアミン174mg(1.72mmol)とメタンスルホンクロリド192mg(1.68mmol)を加えた。混合物を氷冷下17分間撹拌した後、酢酸エチルと水を加えた。有機層を分け取り、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記目的化合物の粗製品376mg(収率98%)を非晶質の固体として得た。

【0320】NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm : 0.80(3H, d, J=7Hz), 1.42(1H, ddd, J=14, 10, 3Hz), 1.86(1H, ddd, J=14, 10, 3Hz), 2.2-2.4(2H, m), 3.06(3H, s), 3.09(3H, s), 4.2-4.3(2H, m), 4.3-4.4(2H, m), 4.53(1H, d, J=14Hz), 4.92(1H, brs), 4.98(2H, d, J=14Hz), 6.65-6.80(2H, m), 7.38(1H, td, J=9, 7Hz), 8.16(1H, s), 8.70(1H, s)。

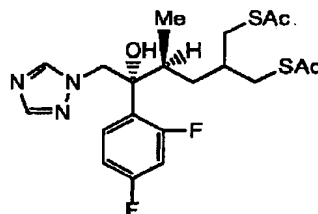
【0321】IRスペクトルν_{max} CHCl₃ cm⁻¹ : 1616, 1500, 1354, 1274, 1175, 1140, 965。

【0322】マスペクトル(FAB) m/z : 498(M+1)。

【0323】(2) S-[(4S, 5R)-2-(アセチルチオメチル)-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-メチル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ヘキシル]チオアセタート

【0324】

【化31】



【0325】(1)で得た(4S, 5R)-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-2-(メタンスルホニルオキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ヘキシルメタンスルホナート695mg(1.40mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド17mlに溶かし、チオ酢酸カリウム399mg(3.49mmol)を加え、混合物を40℃にて1.5時間撹拌した。冷却後、混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分け取り食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた油状残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:2)で溶出して、標記目的化合物522mg(収率82%)を褐色油状物として得た。

【0326】NMR スペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm : 0.77(3H, d, J=7Hz), 1.43(1H, ddd, J=14, 10, 3Hz), 1.69(1H, ddd, J=14, 11, 3Hz), 1.90-2.05(1H, m), 2.15-2.25(1H, m), 2.35(3H, m), 2.38(3H, m), 2.89(1H, dd, J=14, 7Hz), 2.93(2H, d, J=7Hz), 3.17(1H, d, J=14, 4Hz), 4.52(1H, d, J=14Hz), 4.73(1H, brs), 4.92(1H, d, J=14Hz), 6.65-6.80(2H, m), 7.38(1H, td, J=9, 6Hz), 7.77(1H, s), 7.86(1H, s)。

【0327】IRスペクトルν_{max} CHCl₃ cm⁻¹ : 1693, 1615, 1499, 1420, 1355, 1274, 1138, 1107, 965, 852。

【0328】マスペクトル m/z (FAB) : 458(M+1)。

【0329】(3) (2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[2-{(1E, 3E)-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-1, 3-ブタジエニル}-1, 3-ジチアン-5-イル]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(標記目的化合物)

(2)で得たS-[(4S, 5R)-2-(アセチルチ

オメチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキシル]チオアセタート 311mg (0.68mmol) をメタノール 2.5ml に溶かし、氷冷下撹拌した中に、ナトリウムメトキシド (4.9Nメタノール溶液) 0.32ml (1.57mmol) を加え、混合物を氷冷下35分間撹拌した。反応混合物に2N塩酸を加え、混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、(2R,3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-メルカプト-5-(メルカプトメチル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ヘキサノールの粗製品 248mg を粘性の褐色油状物として得た。

【0330】NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃) δppm (selected signals): 0.78 (3H, d, J=6Hz), 1.22 (1H, t, J=8Hz), 1.30 (1H, t, J=8Hz), 1.3-1.5 (1H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.0-2.2 (1H, m), 2.5-2.8 (3H, m), 2.91 (1H, ddd, J=14, 8, 3Hz), 4.58 (1H, d, J=14Hz), 4.81 (1H, s), 4.95 (1H, dd, J=14, 2Hz), 6.6-6.8 (2H, m), 7.40 (1H, td, J=9, 7Hz), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s)。

【0331】上で得た粗製の (2R,3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-メルカプト-5-(メルカプトメチル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ヘキサノール 248mg をジクロロメタン (5ml) に溶かし、特開平8-333350号に記載されている方法に準じて得られた (2E,4E)-5-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-2,4-ペンタジエナール 188mg (0.65mmol) と、p-トルエンスルホン酸・1水和物 124mg (0.65mmol) と、モレキュラーシーブス 4A 1.2g を加え、混合物を室温にて1.3時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物をセライトで濾過した。沈殿を粉砕し、ジクロロメタンで洗い濾過した。濾液を合わせて濃縮し、残留物を酢酸エチルで薄め食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を除き、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3) 混合溶媒で溶出し、標記目的化合物であるシス異性体 60mg (収率14%) を非晶質の固体として得た。さらに酢酸エチル-ヘキサン (4:1) 混合溶媒で溶出し、トランス異性体 118mg (収率27%) を非晶質の固体として得た。

【0332】トランス異性体: NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃) δppm: 0.80 (3H, d, J=7Hz), 1.38 (1H, d, dd, J=14, 10, 3Hz), 1.73 (1H, ddd, J=14, 10, 3Hz), 1.8-2.0 (1H, m), 2.1-2.2 (1H, m), 2.60 (1H, dd, J=14, 10Hz), 2.71 (1H, J=14, 10Hz), 2.79 (1H, dd, J=14, 2Hz), 2.91 (1H, brd, J=14Hz), 4.35 (2H, t, J=12Hz),

4.53 (1H, d, J=14Hz), 4.73 (1H, d, J=8Hz), 4.84 (1H, s), 4.94 (1H, d, J=14Hz), 5.81 (1H, dd, J=14, 8Hz), 6.06 (1H, tt, J=53, 5Hz), 6.50-6.80 (5H, m), 6.88 (2H, d, J=9Hz), 7.30-7.50 (1H, m), 7.35 (2H, d, J=9Hz), 7.78 (1H, s), 7.86 (1H, s)。

【0333】IR スペクトル ν_{\max} CHCl₃ cm⁻¹: 3421, 1616, 1603, 1509, 1500, 1274, 1256, 1138, 1121, 1108。

【0334】マスペクトル m/z (FAB): 644 (M+1)。

【0335】シス異性体: NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃) δppm: 0.76 (3H, d, J=7Hz), 1.40 (1H, ddd, J=13, 10, 3Hz), 1.9-2.2 (2H, m), 2.59 (1H, dd, J=13, 10, 3Hz), 2.74 (2H, dt, J=14, 6Hz), 3.03 (1H, dd, J=14, 2Hz), 3.11 (1H, dd, J=14, 3Hz), 4.35 (1H, tt, J=12, 2Hz), 5.29 (1H, d, J=7Hz), 4.72 (1H, d, J=14Hz), 4.74 (1H, s), 4.93 (1H, dd, J=14, 1Hz), 5.89 (1H, dd, J=15, 7Hz), 6.06 (1H, tt, J=53, 5Hz), 6.50-6.80 (5H, m), 6.88 (2H, d, J=9Hz), 7.30-7.50 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=9Hz), 7.77 (1H, s), 7.85 (1H, s)。

【0336】IR スペクトル ν_{\max} CHCl₃ cm⁻¹: 3427, 1616, 1603, 1509, 1500, 1275, 1256, 1137, 1109。

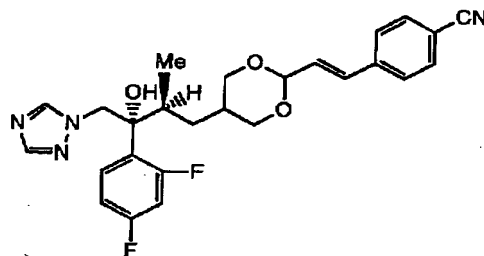
【0337】マスペクトル m/z (FAB): 644 (M+1)。

【0338】(実施例7)

4-[(E)-2-[5-[(2S,3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]ベンジル]ベンゾニトリル (例示化合物65)

【0339】

【化32】



【0340】実施例1-(11)と同様にして、(4S,5R)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,5-ヘキサジオール 200mg (0.59mmol) と (E)-4-[(E)-3-オキソ-1-プロペニル]ベンゾニトリル (Mol. Cryst. Liq. Cryst., 123巻, 257頁, (1985年)) 111mg (0.71mmol) を反応させ処理することにより、標記化合物であるトランス異性体 204mg (収率72%) とシス異性体 46mg (収率16%) を、それぞれ非晶質の固体として得た。

【0341】トランス異性体： NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.83(3H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 1.11(1H, ddd, $J=13.6, 10.3, 3.5\text{Hz}$), 1.44(1H, ddd, $J=13.6, 9.9, 3.3\text{Hz}$), 2.05-2.23(2H, m), 3.49(1H, t, $J=11.1\text{Hz}$), 3.51(1H, t, $J=11.1\text{Hz}$), 4.08-4.16(1H, m), 4.25(1H, ddd, $J=11.1, 4.5, 2.2\text{Hz}$), 4.47(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.88(1H, s), 4.95(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 5.10(1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.29(1H, dd, $J=16.3, 3.8\text{Hz}$), 6.66-6.76(2H, m), 6.80(1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 7.35-7.44(1H, m), 7.48(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.60(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.78(1H, s), 7.87(1H, s)。

【0342】IRスペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 3434, 2977, 2229, 1616, 1499, 1142。

【0343】マスペクトル m/z (EI) : 481(M^+), 419, 324, 273, 224。

【0344】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -68° ($c=0.61$, CHCl_3)。

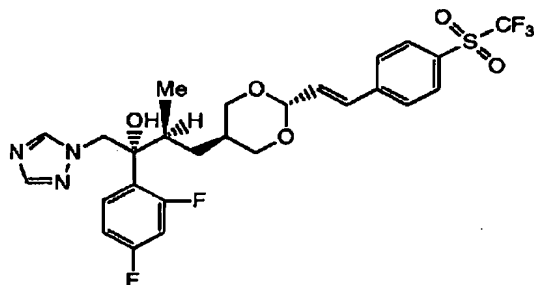
【0345】シス異性体： NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.75(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.51-1.59(2H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.54(1H, brt, $J=11.6\text{Hz}$), 3.97-4.17(4H, m), 4.69(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 4.75(1H, s), 4.92(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 5.20(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 6.32(1H, dd, $J=16.2, 4.5\text{Hz}$), 6.67-6.73(2H, m), 6.79(1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 7.36-7.45(1H, m), 7.49(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.60(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.77(1H, s), 7.83(1H, s)。

【0346】(実施例8)

(2R, 3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-[トランス-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]ビニル]-1,3-ジオキサソ-5-イル]-2-ブタノール (例示化合物91)

【0347】

【化33】



【0348】実施例1-(11)と同様にして、(4S, 5R)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,5-ヘキサジオール200mg (0.59mmol)と参考例1で述べる(E)-4-(トリフルオロメチルスルホニル)シ

ンナムアルデヒド232mg (0.88mmol)を反応させ処理することにより、標記化合物208mg (収率60%)を非晶質の固体として得た。

【0349】NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.84(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.10(1H, ddd, $J=14, 11, 3\text{Hz}$), 1.45(1H, ddd, $J=14, 10, 4\text{Hz}$), 2.0-2.3(2H, m), 3.50(1H, t, $J=11\text{Hz}$), 3.51(1H, t, $J=11\text{Hz}$), 4.15(1H, ddd, $J=11, 5, 2\text{Hz}$), 4.27(1H, ddd, $J=11, 5, 2\text{Hz}$), 4.48(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.89(1H, s), 4.96(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 5.13(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6.39(1H, dd, $J=16, 4\text{Hz}$), 6.65-6.80(2H, m), 6.89(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.40(1H, t, $J=9, 7\text{Hz}$), 7.65(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.78(1H, s), 7.87(1H, s), 7.99(2H, d)。

【0350】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 1616, 1594, 1500, 1367, 1218, 1141。

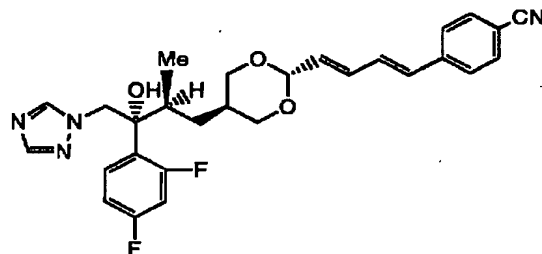
【0351】マスペクトル (FAB) m/z : 588($M+1$)。

【0352】(実施例9)

4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[(2S, 3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサソ-2-イル]-1,3-ブタジエニル]ベンゾニトリル (例示化合物205)

【0353】

【化34】



【0354】実施例1-(11)と同様にして、(4S, 5R)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,5-ヘキサジオール138mg (0.39mmol)と参考例2で述べる4-[(1E, 3E)-5-オキソ-1,3-ペンタジエニル]ベンゾニトリル108mg (0.59mmol)を反応させ処理することにより、融点53~54℃を有する標記化合物161mg (収率80%)を無色の結晶性粉末として得た。

【0355】NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.82(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.08(1H, ddd, $J=14, 11, 3\text{Hz}$), 1.43(1H, ddd, $J=14, 10, 4\text{Hz}$), 2.0-2.3(2H, m), 3.45(1H, t, $J=11\text{Hz}$), 3.47(1H, t, $J=11\text{Hz}$), 4.11(1H, ddd, $J=11, 5, 2\text{Hz}$), 4.23(1H, ddd, $J=11, 5, 2\text{Hz}$), 4.47(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.87(1H, s), 4.95(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 5.02(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5.87(1H, dd, $J=15, 4\text{Hz}$),

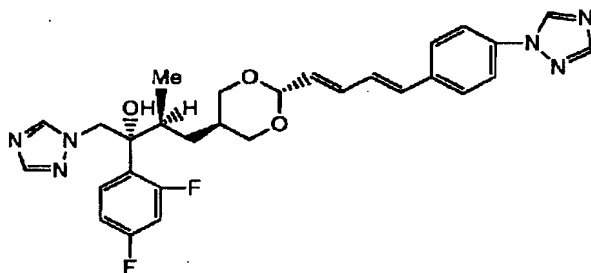
6.57(1H, dd, J=15, 10Hz), 6.60(1H, d, J=15Hz), 6.65-6.80(2H, m), 6.86(1H, dd, J=15, 10Hz), 7.40(1H, td, J=9, 7Hz), 7.46(2H, d, J=8Hz), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.77(1H, s), 7.86(1H, s)。

【0356】IRスペクトル ν_{\max} CHCl₃ cm⁻¹: 2227, 1604, 1498, 1387, 1141。

【0357】マスペクトル (FAB) m/z: 507(M+1)。

【0358】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -63.9° (c=1.00, CHCl₃)。

【0359】(実施例10)



【0361】実施例1-(11)と同様にして、(4S, 5R)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,5-ヘキサンジオール100mg (0.30mmol)と参考例3で述べる(1E, 3E)-5-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1,3-ペンタジエナール98mg (0.44mmol)を(-)-10-カンファースルホン酸223mg (0.96mmol)の存在下反応させ処理することにより、標記化合物90mg (収率56%)を融点94-96.5°C (再結晶溶媒: 2-プロパノール-ヘキサン)を有する結晶性の無色粉末として得た。

【0362】NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.83(1H, dd, J=7, 1Hz), 1.10(1H, ddd, J=11, 9, 3Hz), 1.43(1H, ddd, J=14, 10, 2Hz), 1.9-2.37(2H, m), 3.46(1H, t, J=11Hz), 3.48(1H, t, J=11Hz), 4.1(1H, m), 4.24(1H, ddd, J=11, 5, 2Hz), 4.48(1H, d, J=14Hz), 4.87(1H, s), 4.95(1H, d, J=11Hz), 5.03(1H, d, J=4.4Hz), 5.84(1H, ddd, J=15, 4Hz), 6.5-6.9(5H, m), 7.39(1H, td, J=9, 7Hz), 7.53(2H, d, J=9Hz), 7.64(2H, d, J=9Hz), 7.78(1H, s), 7.87(1H, s), 8.11(1H, s), 8.55(1H, s)。

【0363】IRスペクトル ν_{\max} CHCl₃ cm⁻¹: 1603, 1520, 1500, 1279, 1142, 985。

【0364】マスペクトル (FAB) m/z: 549(M+1)。

【0365】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -73.7° (c=1.07, CHCl₃)。

【0366】(実施例11)

6-[5-[(2S, 3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1

(2R, 3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-[トランス-2-[(1E, 3E)-4-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(例示化合物241)]

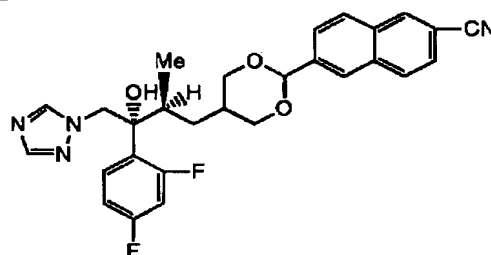
【0360】

【化35】

H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1,3-ジオキサン-2-イル]-2-ナフトニトリル(例示化合物304)

【0367】

【化36】



【0368】実施例1-(11)と同様にして、(4S, 5R)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,5-ヘキサンジオール148mg (0.43mmol)と参考例4で述べる6-ホルミル-2-ナフタレンカルボニトリル95mgを反応させ処理することにより、標記化合物であるトランス異性体98.6mg (収率45%)を融点153°C (再結晶溶媒: トルエン-ヘキサン)を有する無色の結晶性の粉末として、シス異性体71.9mg (収率33%)を非晶質の固体として、それぞれ得た。

【0369】トランス異性体: NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87(3H, d, J=5.7Hz), 1.15-1.22(1H, m), 1.46-1.55(1H, m), 2.05-2.11(1H, m), 2.28-2.32(1H, m), 3.65(1H, t, J=11Hz), 3.66(1H, t, J=11Hz), 4.26(1H, ddd, J=11, 5, 2Hz), 4.38(1H, dd, J=11, 5, 2Hz), 4.52(1H, d, J=13.8Hz), 4.91(1H, s), 4.97(1H, d, J=13.8Hz), 5.62(1H, s), 6.67-6.79

(2H, m), 7.37-7.46(1H, m), 7.61(1H, dd, J=8.6, 1.6Hz), 7.73(1H, dd, J=8.6, 1.6Hz), 7.79(1H, s), 7.88-7.96(3H, m), 8.03(1H, s), 8.23(1H, s)。

【0370】IRスペクトル ν_{\max} CHCl_3 cm^{-1} : 3437, 2976, 2229, 1616, 1499, 1140。

【0371】マスマスペクトル m/z (EI): 505(M+1), 419, 324, 224。

【0372】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -68° ($c=0.57$, CHCl_3)。

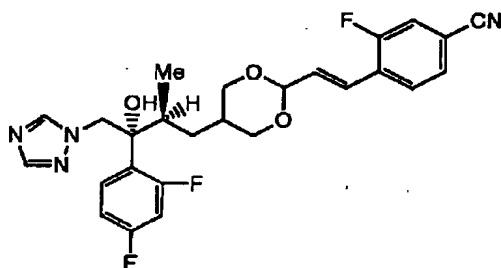
【0373】シス異性体: NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.79(3H, d, J=6.8Hz), 1.56-1.67(2H, m), 2.21-2.29(1H, m), 2.56-2.66(1H, m), 4.03-4.22(3H, m), 4.31(1H, dd, J=11.6, 2.4Hz), 4.66(1H, d, J=14.0Hz), 4.78(1H, s), 4.93(1H, d, J=14.0Hz), 5.71(1H, s), 6.65-6.77(2H, m), 7.37-7.46(1H, m), 7.61(1H, dd, J=8.6, 1.5Hz), 7.72(1H, 8.6, 1.5Hz), 7.76(1H, s), 7.82(1H, s), 7.89-7.95(2H, m), 8.01(1H, s), 8.22(1H, s)。

【0374】(実施例12)

4-[(E)-2-[5-[(2S, 3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1, 3-ジオキサソ-2-イル]ビニル]-2-フルオロベンズニトリル (例示化合物332)

【0375】

【化37】



【0376】実施例1-(11)と同様にして、(4S, 5R)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1, 5-ヘキサジオール200mg (0.59)と参考例5で述べる(E)-3-フルオロ-4-[(E)-3-オキソ-1-プロベニル]ベンズニトリル138mg (0.89mmol)を反応させ処理することにより、標記化合物であるトランス異性体193mg (収率66%)と、シス異性体90mg (収率31%)を、非晶質の固体としてそれぞれ得た。

【0377】トランス異性体: NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.84(1H, d, J=7Hz), 1.11(1H, ddd, J=14, 11, 3Hz), 1.45(1H, m), 2.0-2.1(1H, m),

2.1-2.3(1H, m), 3.50(1H, t, J=11Hz), 3.51(1H, t, J=11Hz), 4.15(1H, ddd, J=11, 5, 2Hz), 4.27(1H, dd, J=11, 5, 2Hz), 4.49(1H, d, J=14Hz), 4.89(1H, s), 4.96(1H, d, J=14Hz), 5.12(1H, d, J=4Hz), 6.40(1H, dd, J=17, 4Hz), 6.65-6.80(2H, m), 6.96(1H, d, J=17Hz), 7.30-7.50(3H, m), 7.57(1H, t, J=7Hz), 7.79(1H, s), 7.88(1H, s)。

【0378】IRスペクトル ν_{\max} CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1616, 1499, 1419, 1386, 1141, 967。

【0379】マスマスペクトル (FAB) m/z : 499(M+1)。

【0380】シス異性体: NMR スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.75(1H, d, J=7Hz), 1.50-1.65(2H, m), 1.45(1H, m), 2.53(1H, ddd, J=14, 12, 2Hz), 3.99(1H, brd, J=11Hz), 4.01(1H, d, J=11Hz), 4.07(1H, d, J=11Hz), 4.15(1H, dd, J=11, 2Hz), 4.69(1H, d, J=14Hz), 4.75(1H, s), 4.93(1H, dd, J=14, 1Hz), 5.21(1H, d, J=4Hz), 6.41(1H, dd, J=16, 4Hz), 6.65-6.78(2H, m), 6.94(1H, d, J=16Hz), 7.35(1H, dd, J=10, 1Hz), 7.35-7.45(1H, m), 7.42(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.58(1H, t, J=8Hz), 7.77(1H, s), 7.83(1H, s)。

【0381】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2233, 1616, 1419, 1140, 966。

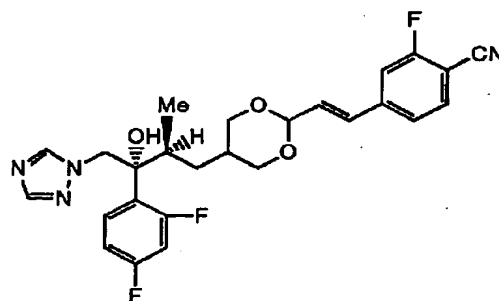
【0382】マスマスペクトル (FAB) m/z : 499(M+1)。

【0383】(実施例13)

4-[(E)-2-[5-[(2S, 3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1, 3-ジオキサソ-2-イル]ビニル]-2-フルオロベンズニトリル (例示化合物338)

【0384】

【化38】



【0385】実施例1-(11)と同様にして、(4S, 5R)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1, 5-ヘキサジオール200mg (0.59mmol)と参考例6で述べる(E)-2-フルオロ-4-[(E)-3-オキソ-2-プロベニル]ベンズニトリル153mg (0.85mmol)を反応させ処理することにより、標記化合物であ

るトランス異性体54mg(収率19%)とシス異性体57mg(収率20%)をそれぞれ非晶質の固体として得た。

【0386】トランス異性体: NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.83(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.10(1H, ddd, $J=14, 11, 3\text{Hz}$), 1.44(1H, ddd, $J=14, 10, 4\text{Hz}$), 1.9-2.3(2H, m), 3.48(1H, t, $J=11\text{Hz}$), 3.50(1H, t, $J=11\text{Hz}$), 4.07-4.16(1H, m), 4.26(1H, ddd, $J=11, 5, 2\text{Hz}$), 4.49(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.9(1H, br), 4.96(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 5.10(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6.29(1H, dd, $J=16, 4\text{Hz}$), 6.6-6.9(2H, m), 6.77(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=9, 1\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=9, 1\text{Hz}$), 7.40(1H, td, $J=9, 7\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J=9, 7\text{Hz}$), 7.79(1H, s), 7.92(1H, s)。

【0387】IRスペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 2238, 1617, 1499, 1386, 1277, 1141。

【0388】マスペクトル(FAB) m/z : 499($M+1$)。

【0389】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -13.5° ($c=1.0$, CHCl_3)。

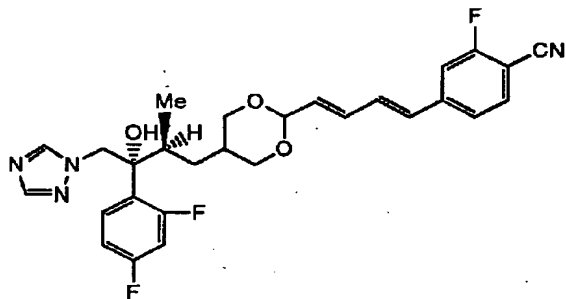
【0390】シス異性体: NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.75(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.4-1.7(2H, m), 2.1-2.3(1H, m), 2.45-2.60(1H, m), 3.90-4.20(4H, m), 4.68(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.7(1H, br), 4.93(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 5.20(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6.32(1H, dd, $J=16, 4\text{Hz}$), 6.65-6.85(2H, m), 6.77(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.40(1H, td, $J=9, 7\text{Hz}$), 7.57(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.77(1H, s), 7.86(1H, s)。

【0391】(実施例14)

4-[(1E, 3E)-4-[5-[(2S, 3R)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-2-フルオロベンゾニトリル(例示化合物405)

【0392】

【化39】



【0393】実施例1-(11)と同様にして、(4S, 5R)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-

1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1, 5-ヘキサジエニル]ベンゾニトリル175mgを反応させ処理することにより、標記化合物であるトランス異性体235mg(収率77%)とシス異性体45mg(収率14%)を、それぞれ非晶質の固体として得た。

【0394】トランス異性体: NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.83(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.09(1H, ddd, $J=14, 10, 4\text{Hz}$), 1.43(1H, ddd, $J=14, 11, 3\text{Hz}$), 1.9-2.3(2H, m), 3.45(1H, t, $J=11\text{Hz}$), 3.47(1H, t, $J=11\text{Hz}$), 4.0-4.2(1H, m), 4.23(1H, ddd, $J=11, 5, 2\text{Hz}$), 4.47(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.87(1H, s), 4.95(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 5.03(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5.91(1H, dd, $J=15, 4\text{Hz}$), 6.56(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.58(1H, dd, $J=15, 10\text{Hz}$), 6.66-6.80(2H, m), 6.86(1H, dd, $J=16, 10\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, td, $J=8, 6\text{Hz}$), 7.55(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.77(1H, s), 7.86(1H, s)。

【0395】IRスペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 3436(b r), 2977, 2941, 2848, 2237, 1614, 1499, 1387, 1277, 1141。

【0396】マスペクトル(FAB) m/z : 525($M+1$)。

【0397】比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -64° ($c=1.06$, CHCl_3)。

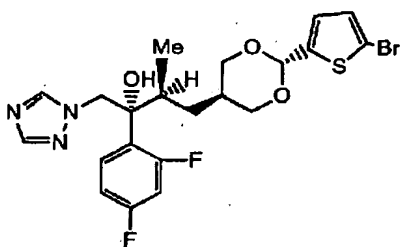
【0398】シス異性体: NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.74(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.45-1.60(2H, m), 2.10-2.30(1H, m), 2.40-2.60(1H, m), 3.90-4.20(4H, m), 4.68(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.73(1H, s), 4.93(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 5.13(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5.93(1H, dd, $J=16, 4\text{Hz}$), 6.57(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.58(1H, dd, $J=16, 10\text{Hz}$), 6.64-6.87(2H, m), 6.86(1H, dd, $J=16, 10\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.40(1H, td, $J=9, 7\text{Hz}$), 7.55(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.77(1H, s), 7.83(1H, s)。

【0399】(実施例15)

(2R, 3S)-4-{トランス-2-(5-ブロモ-2-チエニル)-1, 3-ジオキサン-5-イル]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(例示化合物423)

【0400】

【化40】



【0401】実施例1-(11)と同様にして、(4S, 5R)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,5-ヘキサジオール100mg (0.29mmol)と市販の5-ブロモ-2-チオフェンカルバルデヒド84mg (0.44mmol)を、(-)-10-カンファースルホン酸153mg (0.66mmol)の存在下に反応させ処理することにより、標記化合物50mg (収率33%)を非晶質の固体として得た。

【0402】NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃) δppm : 0.83 (3H, d, J=6Hz), 1.10 (1H, ddd, J=14, 11, 4Hz), 1.45 (1H, ddd, J=14, 10, 3Hz), 1.9-2.1 (1H, m), 2.1-2.3 (1H, m), 3.53 (1H, t, J=11Hz), 3.54 (1H, t, J=11Hz), 4.16 (1H, ddd, J=11, 5, 2Hz), 4.27 (1H, dd, J=11, 5, 2Hz), 4.48 (1H, d, J=14Hz), 4.88 (1H, s), 4.95 (1H, d, J=14Hz), 5.58 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=4Hz), 6.94 (1H, d, J=4Hz), 7.39 (1H, td, J=9, 7Hz), 7.78 (1H, s), 7.86 (1H, s)。

【0403】IR スペクトル max CHCl₃ cm⁻¹ : 1616, 1602, 1498, 1446, 1278, 1141。

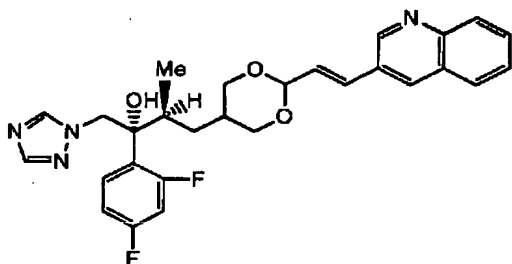
【0404】マスペクトル (FAB) m/z : 516, 514 (M⁺)。

【0405】(実施例16)

(2R, 3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-{2-[(E)-2-(3-キノリル)ビニル]-1,3-ジオキサン-5-イル}-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (例示化合物425)

【0406】

【化41】



【0407】実施例1-(11)と同様にして、(4S, 5R)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-6-(1H-

1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,5-ヘキサジオール200mg (0.59mmol)と参考例8で述べる(E)-3-(3-キノリル)-2-アプロペンアル161mg (0.89mmol)を反応させ処理することにより、標記化合物であるトランス異性体93mg (収率31%)とシス異性体42mg (収率14%)をそれぞれ無色の油状物として得た。

【0408】トランス異性体: NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃) δppm : 0.85 (1H, d, J=7Hz), 1.12 (1H, ddd, J=14, 11, 4Hz), 1.45 (1H, ddd, J=14, 10, 3Hz), 1.9-2.1 (1H, m), 2.1-2.3 (1H, m), 3.52 (1H, t, J=11Hz), 3.54 (1H, t, J=11Hz), 4.16 (1H, ddd, J=11, 5, 2Hz), 4.28 (1H, ddd, J=11, 5, 2Hz), 4.49 (1H, d, J=14Hz), 4.88 (1H, s), 4.98 (1H, d, J=14Hz), 5.16 (1H, d, J=4Hz), 6.44 (1H, dd, J=16, 5Hz), 6.6-6.8 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=16Hz), 7.40 (1H, td, J=9, 7Hz), 7.54 (1H, t, J=7Hz), 7.69 (1H, t, J=7Hz), 7.78 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=7Hz), 7.87 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=7Hz), 8.09 (1H, s), 9.01 (1H, s)。

【0409】IR スペクトル max CHCl₃ cm⁻¹ : 3691, 2975, 1602, 1498, 1141, 967。

【0410】マスペクトル m/z (FAB): 507 (M+1)。

【0411】シス異性体: NMR スペクトル (270MHz, CDCl₃) δppm : 0.76 (1H, d, J=7Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 2.1-2.3 (1H, m), 2.5-2.7 (1H, m), 3.90-4.20 (4H, m), 4.71 (1H, d, J=14Hz), 4.76 (1H, s), 4.96 (1H, d, J=14Hz), 5.26 (1H, d, J=4Hz), 6.45 (1H, dd, J=16, 4Hz), 6.6-6.8 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=16Hz), 7.41 (1H, td, J=9, 7Hz), 7.55 (1H, t, J=7Hz), 7.70 (1H, t-like, J=7Hz), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=7Hz), 7.83 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=7Hz), 8.11 (1H, d, J=2Hz), 9.03 (1H, d, J=2Hz)。

【0412】IR スペクトル max CHCl₃ cm⁻¹ : 3442, 2976, 1617, 1498, 1141, 966, 909。

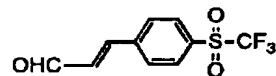
【0413】マスペクトル m/z (FAB): 507 (M+1)。

【0414】(参考例1)

(E)-4-(トリフルオロメチルスルホニル)シンナムアルデヒド

【0415】

【化42】



【0416】(1) 4-(トリフルオロメチルスルホニル)ベンジルアルコール

市販の4-(トリフルオロメチルチオ)ベンジルアルコール500mg (2.4mmol)、クロロホルム5mlおよびm-クロロ過安息香酸(純度70~75%)1480mg (6.0mmol)の混合物を、室温で16時間、70℃で5時間攪拌した。冷却後、混合物に亜硫酸ナトリウム水

溶液を加えた。有機層を分け取り水で洗った。減圧下溶媒を除いて、融点40~42℃を有する標記化合物507mg(収率88%)を無色の結晶状の固体として得た。

【0417】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.5(1H, br), 4.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(2H, d, $J=8\text{Hz}$)。

【0418】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3397(b r), 1597, 1370, 1217, 1205, 1187, 1141, 1072, 1052。

【0419】マスペクトル m/z (EI): 240(M^+), 171, 107(100%), 89, 77。

【0420】(2) 4-(トリフルオロメチルスルホニル)ベンズアルデヒド

(1)で述べた4-(トリフルオロメチルスルホニル)ベンジルアルコール14.4g(60mmol)を、参考例4-(5)と同様に活性二酸化マンガンを酸化し処理することにより、標記化合物10.74g(収率75%)を無色の油状物として得た。

【0421】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.18(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.25(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.20(1H, s)。

【0422】IRスペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1700, 1373, 1218, 1141, 1074。

【0423】マスペクトル m/z (EI): 238(M^+), 185, 169(100%), 105, 77。

【0424】(3) (E)-4-(トリフルオロメチルスルホニル)シンナムアルデヒド(標記目的化合物)

(2)で述べた4-(トリフルオロメチルスルホニル)ベンズアルデヒド10.7g(45mmol)、(トリフェニルホスホラニリデン)アセトアルデヒド13.7g(45mmol)及びトルエン100mlの混合物を40~50℃にて4時間攪拌した。冷却後、混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3)混合溶媒で溶出して、標記目的化合物の製品7.13g(収率60%)を結晶性の固体として得た。それを酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から再結晶し、融点104~107℃を有する純品を淡黄色板状晶として得た。

【0425】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.85(1H, dd, $J=16, 7\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.84(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.12(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.81(1H, d, $J=7\text{Hz}$)。

【0426】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 1682, 1592, 1366, 1213, 1189, 1141, 1122, 1074, 701, 608。

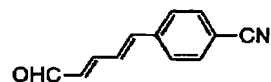
【0427】マスペクトル m/z (EI): 264(M^+), 221, 195, 157, 128(100%)。

【0428】(参考例2)

4-[(1E, 3E)-5-オキソ-1, 3-ペンタジエニル]ベンズニトリル

【0429】

【化43】



【0430】(E)-4-[(E)-3-オキソ-1-プロペニル]ベンズニトリル(Mol. Cryst. Liq. Cryst., 123巻、257頁、(1985年))1.00g(6.4mmol)及び(トリフェニルホスホラニリデン)アセトアルデヒド1.93g(6.3mmol)をトルエン30mlに溶かし、混合物を85℃で1時間攪拌し、さらに105℃で1時間攪拌した。冷却後、濃縮して得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:7)混合溶媒で溶出し、得られた固体の粗生成物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、融点147~150℃を有する標記化合物248mg(収率28%)を黄褐色の結晶性の粉末として得た。

【0431】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.34(1H, dd, $J=15, 8\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=15, 10\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=15, 10\text{Hz}$), 7.59(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.68(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$)。

【0432】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2226, 1682, 1670, 1625, 1156, 1119, 1018, 992。

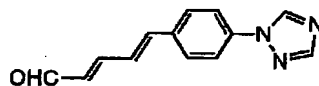
【0433】マスペクトル m/z (EI): 183(M^+ , 100%), 154, 140, 127, 115。

【0434】(参考例3)

(2E, 4E)-5-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2, 4-ペンタジエニル

【0435】

【化44】



【0436】(1) 4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ベンズアルデヒド水素化ナトリウム(55%油性)4.4g(101mmol)をヘキサンで洗浄し、N, N-ジメチルホルムアミド50mlに懸濁させた。氷冷下、トリアゾール8.0g(116mmol)を加え、混合物を攪拌した。水素ガスの発生が収まってから、市販の4-フルオロベンズアルデヒド10.0g(81mmol)を加えた。混合物を100℃で1.5時間攪拌した。冷却後、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:7)混合溶媒で溶出した。得られた固体の粗製品を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で再結晶して、融点150~152℃を有す

る標記化合物12.3g(収率88%)を淡黄色針状結晶として得た。

【0437】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm : 7.92(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.06(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.17(1H, s), 8.70(1H, s), 10.07(1H, s)。

【0438】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 1713, 1695, 1605, 1591, 1520, 1443, 1277, 1207, 1153, 983, 838, 821, 674。

【0439】マスマスペクトル m/z (EI): 173(M^+ , 100%), 172, 146, 145, 119。

【0440】(2) エチル (2E, 4E)-5-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2, 4-ペンタジエノアート
水素化ナトリウム(55%油性)0.455g(10.4mmol)をヘキサンで洗浄し、(1)で述べた4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ベンズアルデヒド1.50g(8.7mmol)と1, 2-ジメトキシエタン50mlを加えた。混合物を0~5℃に冷却しながら、トリエチル 4-ホスホノクロトナート2.60g(10.4mmol)を1, 2-ジメトキシエタン5mlに溶かした溶液を、30分かけて加えた。混合物をトルエンで薄め、希塩酸を加えて反応を停止した。希炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて混合物をアルカリ性にし、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、得られた固体の粗製品を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で再結晶して、融点127~129℃を有する標記化合物1.78g(収率81%)を淡黄色の結晶性の粉末として得た。

【0441】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.33(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.24(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.04(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.91(2H, d-like, $J=5\text{Hz}$), 7.45(1H, d t, $J=15, 5\text{Hz}$), 7.60(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.69(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.12(1H, s), 8.58(1H, s)。

【0442】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 1700, 1627, 1603, 1522, 1276, 1236, 1180, 1138。

【0443】マスマスペクトル m/z (FAB): 270($M+1$)。

【0444】(3) (2E, 4E)-5-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2, 4-ペンタジエン-1-オール
(2)で述べたエチル (2E, 4E)-5-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2, 4-ペンタジエノアート1.95g(7.64mmol)をトルエン30mlに溶かし0℃にて攪拌した中へ、水素化ジイソブチルアルミニウム(1Nトルエン溶液)17ml(17mmol)を加えた。粉碎した硫酸ナトリウム・10水和物とセライトを加え、混合物を0℃にて30分間攪拌した後濾過した。濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除いて、標記化合物1.67g(収率定量的)を黄色の固体として得た。

【0445】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.26(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.03(1H, dt, $J=15, 6\text{Hz}$), 6.46(1H, dd, $J=15, 10\text{Hz}$), 6.59(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.84(1H, dd), 7.53(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.64(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.11(1H, s), 8.56(1H, s)。

【0446】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3279(br), 1524, 1284, 993。

【0447】マスマスペクトル m/z (EI): 227(M^+), 198, 184, 171(100%)。

【0448】(4) (2E, 4E)-5-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2, 4-ペンタジエノール(標記目的化合物)
(3)で述べた(2E, 4E)-5-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2, 4-ペンタジエン-1-オール1.67g(7.35mmol)を、参考例4-(5)と同様に活性二酸化マンガで酸化し処理することにより、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で再結晶後、融点171~173℃を有する標記目的化合物1.46g(収率: 2工程で88%)が黄色の結晶性の粉末として得られた。

【0449】NMR スペクトル(270MHz, CDCl_3) δ ppm : 6.32(1H, dd, $J=15, 8\text{Hz}$), 7.0-7.1(2H, m), 7.2-7.4(1H, m), 7.65(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.73(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.13(1H, s), 8.60(1H, s), 9.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$)。

【0450】IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 1678, 1625, 1599, 1524, 1275, 1155, 1115, 984。

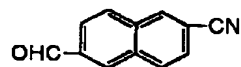
【0451】マスマスペクトル m/z (EI): 225(M^+ , 100%), 196, 169。

【0452】(参考例4)

6-ホルミル-2-ナフタレンカルボニトリル

【0453】

【化45】



【0454】(1) 2, 6-ナフタレンジカルボン酸水素メチル

市販の2, 6-ナフタレンジカルボン酸ジメチル5.00g(20.5mmol)、炭酸カリウム4.25g(30.8mmol)、1, 4-ジオキサン100mlおよび水60mlの混合物を、90℃で5時間攪拌した。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを加え、混合物を濾過した。水層を濾液から分けとり、2N塩酸を加えてpH=2にした。沈殿を濾取し、酢酸エチルから再結晶し

て、融点 $>210^{\circ}\text{C}$ (分解)の標記化合物4.44 g (収率94%)を無色の結晶性の固体として得た。

【0455】NMR スペクトル (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 3.95(3H, s), 8.06(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.25(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.68(1H, s), 8.71 (1H, s), 13.3 (1H, br s)。

【0456】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2959, 1722, 1699, 1187。

【0457】マスペクトル m/z (EI): 230(M^+), 199 (100%), 171, 126。

【0458】(2) メチル 6-カルバモイル-2-ナフタレンカルボキシラート

(1)で述べた2, 6-ナフタレンジカルボン酸水素メチル4.08 g (17.7mmol)を、常法により、ピリジン中過剰の塩化チオニルで処理し、減圧下濃縮して、酸塩化物にした。これをテトラヒドロフラン40mlに懸濁させ、29%アンモニア水溶液23ml (354mmol)を氷冷下激しく攪拌した中へ徐々に加えた。混合物を室温にて終夜放置した後、テトラヒドロフラン50mlと希炭酸水素ナトリウム水溶液40mlを加え、テトラヒドロフラン層を分け取った。テトラヒドロフラン層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗った。水層および洗液は、合わせ、食塩を飽和になるまで加え、酢酸エチルでさらに4回抽出をし、合わせた酢酸エチル層は飽和食塩水で洗ってテトラヒドロフラン抽出液に加えた。抽出液を乾燥し、減圧下溶媒を除き、残留物をテトラヒドロフランから再結晶して、融点 223°C を有する標記化合物955mg (収率23%)を無色の結晶性の固体として得た。

【0459】NMR スペクトル (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 3.94(3H, s), 7.58(1H, brs), 8.04 (2H, d \times 2), 8.13(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.55 (1H, s), 8.69 (1H, s)。

【0460】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3379, 3197, 1722, 1658, 1615, 1294, 1193。

【0461】マスペクトル m/z (EI): 229(M^+), 213 (100%), 198, 185, 170。

【0462】(3) メチル 6-シアノ-2-ナフタレンカルボキシラート

(2)で述べたメチル 6-カルバモイル-2-ナフタレンカルボキシラート0.81 g (3.53mmol)をピリジン25mlに溶かし、 50°C にて攪拌した中へ、 p -トルエンスルホンクロリド2.02 g (10.6mmol)を加えた。混合物を 60°C にて4時間攪拌した。冷却後、混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:10) 混合溶媒で溶出して、無色の固体

を得た。それを酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から再結晶して、融点 161°C を有する標記化合物0.62 g (収率83%)を無色の結晶性の固体として得た。

【0463】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.01(3H, s), 7.69(1H, dd, $J=8.6, 1.5\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.19(1H, d, $J=8.6, 1.5\text{Hz}$), 8.28(1H, s), 8.65 (1H, s)。

【0464】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2224, 1716, 1281, 1239, 1195。

【0465】マスペクトル m/z (EI): 211(M^+), 180 (100%), 152, 125。

【0466】(4) 6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフタレンカルボニトリル

(3)で述べたメチル 6-シアノ-2-ナフタレンカルボキシラート590mg (2.79mmol)、テトラヒドロフラン30mlおよび水素化ホウ素ナトリウム318mg (8.38mmol)の混合物を加熱還流し攪拌した中へ、メタノール2.3mlを30分間かけて滴下した。混合物をさらに3時間加熱還流した。混合物を冷却後、水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) 混合溶媒で溶出して、無色の固体を得た。それを酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から再結晶して、融点 124°C を有する標記目的化合物369mg (収率72%)を無色の綿状の結晶として得た。

【0467】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.86(1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.92(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.58-7.63(2H, m), 7.88(1H, s), 7.88-7.93(2H, m), 8.23 (1H, s)。

【0468】IRスペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3442, 2928, 2871, 2234。

【0469】マスペクトル m/z (EI): 183(M^+), 166, 154(100%), 140, 127。

【0470】(5) 6-ホルミル-2-ナフタレンカルボニトリル(標記目的化合物)

(4)で述べた6-(ヒドロキシメチル)-2-ナフタレンカルボニトリル0.38 g (2.1mmol)、ジクロロメタン (30ml) 及び活性二酸化マンガ (3.04 g)の混合物を室温にて35分間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、沈殿をジクロロメタンで洗った。濾液と洗液を合わせ濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ジクロロメタン-ヘキサン (1:2:4) 混合溶媒で溶出して無色の固体を得た。それを酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から再結晶して、融点 158°C を有する標記目的化合物0.34 g (収率91%)を無色の綿状の結晶として得た。

【0471】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm : 7.74(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.05-8.14(3H, m), 8.31

(1H, s), 8.41(1H, s), 10.22 (1H, s)。

【0472】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2227, 1695。

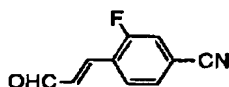
【0473】マスペクトル m/z (EI): 181(M^+), 180 (100%), 152, 125。

【0474】(参考例5)

3-フルオロ-4-[(E)-3-オキソ-1-プロペニル]ベンゾニトリル

【0475】

【化46】



【0476】(1) 3-フルオロ-4-(アセトキシメチル)ベンゾニトリル

市販の3-フルオロ-4-メチルベンゾニトリル20.0g (148mmol)、N-ブロモスクシンイミド26.3g (148mmol)、2, 2'-アゾ(ビスイソピチロニトリル)0.6g (3.6mmol)及び1, 2-ジクロロエタン240mlの混合物を攪拌したところへ、タングステンランプ(375w)の光を40分間照射し、混合物を還流させた。冷却後、混合物を水で洗い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-(プロモメチル)-3-フルオロベンゾニトリルの粗製品を油状物として得た。

【0477】NMRスペクトル (270MHz, CDCl_3) δ_{ppm} (selected signals) : 4.49(2H, s), 7.2-7.6(3H, m)。上で得た4-(プロモメチル)-3-フルオロベンゾニトリルの粗製品をジメチルスルホキシド200mlに溶かし、酢酸ナトリウム18.0g (220mmol)を加え、混合物を室温にて2.5時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水と食塩水で順に洗った。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた油状の残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)混合溶媒で溶出し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から再結晶して、融点43-45℃を有する標記化合物16.5g (収率58%)を無色針状結晶として得た。

【0478】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 2.14(3H, s), 5.21(2H, s), 7.39(1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 7.47(1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.53(1H, t, $J=8$ Hz)。

【0479】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2234, 1727, 1576, 1505, 1422, 1386, 1266, 1242, 1044。

【0480】マスペクトル m/z (EI): 193(M^+), 151, 134, 107, 43(100%)。

【0481】(2) 3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル

(1)で述べた3-フルオロ-4-(アセトキシメチル)ベンゾニトリル22g (114mmol)をメタノール

200mlに溶かし攪拌した中へ、室温にて炭酸カリウム1.57g (11.4mmol)を加えた。混合物を室温にて30分間攪拌した後、1N塩酸約22mlを加えてpH=4にした。混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配した。有機層を食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を除いて、標記化合物17.51g (収率定量的)を無色の固体として得た。

【0482】NMRスペクトル (270MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.78(1H, t, $J=5$ Hz), 4.84(1H, d, $J=5$ Hz), 7.34(1H, dd, $J=9$ Hz), 7.50(1H, dd, $J=8, 2$ Hz), 7.64(1H, t)。

【0483】(3) 3-フルオロ-4-ホルミルベンゾニトリル

(2)で述べた3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル17.51gを、参考例4-(5)で述べた方法と同様に活性二酸化マンガんで酸化し処理することにより、融点71-75℃を有する標記化合物11.47g (収率: 2工程通算で68%)が無色の結晶として得られた。

【0484】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 7.53(1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.60(1H, d, $J=8$ Hz), 8.00(1H, t, $J=8$ Hz), 10.41(1H, s)。

【0485】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2239, 1706, 1620, 1569, 1412, 1303, 1268, 1248, 1193。

【0486】マスペクトル m/z (EI): 149(M^+), 148 (100%), 120, 100, 94。

【0487】(4) 3-フルオロ-4-[(E)-3-オキソ-1-プロペニル]ベンゾニトリル(標記目的化合物)

(3)で述べた3-フルオロ-4-ホルミルベンゾニトリル10.2g (68.4mmol)、(トリフェニルホスホラニリデン)アセトアルデヒド21.85g (71.8mmol)及びトルエン100mlの混合物を60℃で2時間攪拌した。冷却後、混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)混合溶媒で溶出した。得られた粗製品を2-プロパノールより再結晶し、融点132-135℃を有する標記目的化合物7.24g (収率60%)を無色の結晶として得た。

【0488】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 6.85(1H, dd, $J=16.2, 7.4$ Hz), 7.47(1H, dd, $J=10, 1.5$ Hz), 7.53(1H, dd, $J=7.6, 1.5$ Hz), 7.63(1H, d, $J=16.2$ Hz), 7.71(1H, t, $J=7.6$ Hz), 9.78(1H, d, $J=7.4$ Hz)。

【0489】IRスペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2233, 1690, 1560, 1496, 1420, 1260, 1129。

【0490】マスペクトル m/z (EI): 175(M^+), 174, 147(100%), 146, 126。

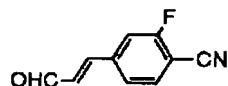
【0491】(参考例6)

2-フルオロ-4-[(E)-3-オキソ-1-プロペ

ニル]ベンゾニトリル

【0492】

【化47】



【0493】2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル (J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.), 28巻, 1135頁, (1992年)) を出発原料にして、参考例5で述べた処方と同様に処理して、融点142-144℃を有する標記目的化合物を得た。

【0494】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ_{pp} m : 6.76(1H, dd, J=16, 7Hz), 7.41(1H, dd, J=9, 1Hz), 7.44(1H, d, J=16Hz), 7.45(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.71(1H, dd, J=8, 7Hz), 9.77(1H, d, J=7Hz)。

【0495】IR スペクトル max KBr cm^{-1} : 2237, 1687, 1620, 1434, 1126, 1110, 979。

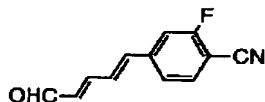
【0496】マスペクトル m/z (EI): 175(M^+ , 100%), 174, 147, 146, 126。

【0497】(参考例7)

2-フルオロ-4-[(1E, 3E)-5-オキソ-1,3-ペンタジエニル]ベンゾニトリル

【0498】

【化48】



【0499】参考例6で述べた2-フルオロ-4-[(E)-3-オキソ-1-プロペニル]ベンゾニトリル 1.93g (11.0mmol) を、参考例5-(4)で述べた処方と同様に (トリフェニルホスホラニリデン) (製剤例1)

錠剤

実施例2の化合物
乳糖
トウモロコシデンプン
ステアリン酸マグネシウム

上記処方の粉末を混合し、トウモロコシデンプン糊を用いて湿式造粒、乾燥した後、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖 (製剤例2)

カプセル剤

実施例2の化合物
乳糖
トウモロコシデンプン
ステアリン酸マグネシウム

アセトアルデヒドと反応させ処理することにより、融点163-165℃を有する標記目的化合物0.9g (収率41%) を黄色針状結晶として得た。

【0500】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ_{pp} m : 6.36(1H, dd, J=15, 7Hz), 6.96(1H, d, J=15Hz), 7.09(1H, dd, J=15, 10Hz), 7.25(1H, dd, J=15, 10Hz), 7.33(1H, dd, J=10, 1Hz), 7.36(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.64(1H, dd, J=8, 7Hz), 9.67(1H, d, J=7Hz)。

【0501】IR スペクトル max KBr cm^{-1} : 2233, 1628, 1437, 1155, 1114, 984。

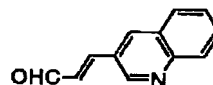
【0502】マスペクトル m/z (EI): 201(M^+), 172(100%), 158, 152, 145, 133, 81。

【0503】(参考例8)

(E)-3-(3-キノリル)-2-プロペナル

【0504】

【化49】



【0505】市販の3-キノリンカルバルデヒド500mg (3.2mmol)、(トリフェニルホスホラニリデン) アセトアルデヒド968mg (3.2mmol) 及びトルエン5mlの混合物を50℃にて4.3時間攪拌した。減圧下溶媒を除き、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4) 混合溶媒で溶出して、融点93-96℃を有する標記化合物323mg (収率55%) を無色針状結晶として得た。

【0506】NMR スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ_{pp} m : 7.06(1H, dd, J=16, 8Hz), 7.74(1H, t, J=7Hz), 7.76(1H, d, J=16Hz), 7.90(1H, t, J=8Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.25(1H, d, J=8Hz), 8.44(1H, d, J=2Hz), 9.21(1H, d, J=2Hz), 9.90(1H, d, J=8Hz)。

【0507】

50mg
126mg
23mg
1mg
200mg

衣を施すことができる。

【0508】

50mg
128mg
70mg
2mg
250mg

上記処方粉末を混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250mgの3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

【0509】(試験例1)

in vitro抗真菌活性

化合物の抗真菌活性は、次の方法で測定した最少発育阻止濃度(MIC)によって評価した。

【0510】カンジダ属等の真菌についての測定方法

(日本医真菌学会雑誌、36巻、62ページ(1995年))：被験薬をジメチルスルホキシドに溶解し、3-(モルホリノ)プロパンスルホン酸緩衝(pH7.0) RPMI1640培地(大日本製薬製)で希釈後、マイクロプレートに100 μ lずつ分注した。被験菌のコロニーを生理食塩水に懸濁し、RPMI1640培地にて生菌数を1 $\times 10^3$ 乃至5 $\times 10^3$ CFU/mlに調製した。菌液を100 μ lずつ接種し、35 $^{\circ}$ Cで24時間培養後、吸光度(630nm)を測定して菌の成育の有無を判定した。最少発育阻止濃度(MIC)は、薬剤無添加対照と比較して20%以下にまで菌の発育を抑制する最少濃度で表した。

【0511】アスペルギルス属等の真菌についての測定方法(Antimicrob. Agents Chemother.、39巻、314ページ(1995年))：被験薬をジメチルスルホキシドに溶解し3-(モルホリノ)プロパンスルホン酸

緩衝(pH7.0) RPMI1640培地で希釈後、マイクロプレートに100 μ lずつ分注した。被験菌のpotato dextrose agar上の孢子を生理食塩水で集め、浮遊液を静置して沈殿物を除去し、RPMI1640培地(大日本製薬製)で孢子数を約2 $\times 10^4$ CFU/mlに調製した。菌液を100 μ lずつ接種し、35 $^{\circ}$ Cで24時間培養後、目視によって菌増殖を判定した。最少発育阻止濃度(MIC)は、薬剤無添加対照と比較して25%以下にまで菌の発育を抑制する最少濃度で表した。化合物のMIC値が小さいほど抗真菌活性は強い。

【0512】本発明の化合物(1)と、特開平8-333350号に開示された化合物とを比較した結果を表2に示す。

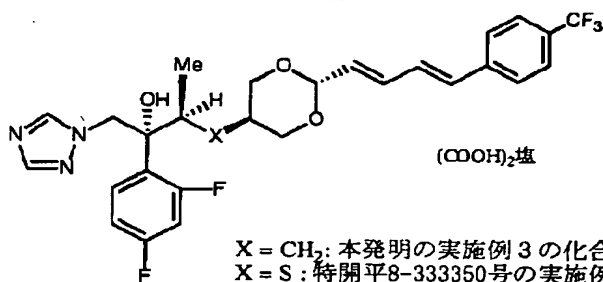
【0513】本発明の実施例3の化合物は、特開平8-333350号に実施例15として開示された化合物に比べて優れた抗真菌活性を示した。この結果は、一般式(1)で示されるように4位が-CH₂-基である本発明の化合物は、4位がS(硫黄原子)である化合物に比べて優れた抗真菌活性を有することを示している。

【0514】

【表2】

【0515】

【化50】



【0516】

化合物	X	MIC値(μ g/ml)	
		C. a. ²⁾	A. f.
3)			
本発明の実施例3の化合物 ¹⁾	CH ₂	≤ 0.008	0.063
特開平8-333350号の実施例15の化合物 ¹⁾	S	0.016	0.5

1) ジオキサン環上の置換基の配置はトランス。シュウ酸塩、

2) Candida albicans SANK 51486、

3) Aspergillus fumigatus SANK 10569。

【0517】(試験例2)

in vivo抗真菌活性

カンジダ アルビカンス(Candida albicans SANK 10569) 4 $\times 10^6$ 乃至9 $\times 10^6$ 個を接種したマウス(1群10匹)に、菌接種1、4及び24時間後、それぞれ薬剤

20mg/kgを経口投与し、菌接種後14日及び21日までの生存率を調べた。本発明の実施例1乃至5の化合物と市販のフルコナゾールとを比較した結果を表3に示す。

【0518】

【表3】

化合物	ジオキサン環上の 置換基の配置	生存率(%)	
		14日	21日
実施例1の化合物(シュウ酸塩)	トランス	100	100
実施例2の化合物(シュウ酸塩)	トランス	100	100
実施例3の化合物(シュウ酸塩)	トランス	100	100
実施例4の化合物(シュウ酸塩)	トランス	100	100
実施例5の化合物(シュウ酸塩)	トランス	100	100
フルコナゾール		70	60

フルコナゾール投与群は、菌接種後14日及び21日の生存率がそれぞれ70%及び60%であるのに対して、本発明の実施例1乃至5の化合物を投与した群では100%の生存率を示した。この結果は、本発明の化合物が生体内でも優れた抗真菌活性を有しており、真菌感染症の治療に有用であることを示している。

【0519】

【発明の効果】本発明の一般式(1)で表わされる化合物及びその薬理上許容される塩は、種々の真菌に対して優れた抗真菌活性を示し、毒性も少ないので医薬、特に抗真菌剤の有効成分として有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 安田 紘
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内